

EP00/09671

REC'D 14 NOV 2000

WIPO PCT



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 100 27 514.1
Anmeldetag: 05. Juni 2000
Anmelder/Inhaber: BASF Aktiengesellschaft,
Ludwigshafen/DE
Bezeichnung: Liganden von Integrinrezeptoren
IPC: C 07-D 417/12

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 12. Oktober 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

400.11.00

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der Formel I

5

B-G-L

I

als Liganden von Integrinrezeptoren,

10 wobei B, G und L folgende Bedeutung haben:

L ein Strukturelement der Formel I_L

-U-T

I_L

15

wobei

T eine Gruppe COOH, ein zu COOH hydrolisierbarer Rest oder ein zu COOH bioisosterer Rest und

20

-U- $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$, $-CR_L^1=CR_L^2-$, Ethinylen oder $=CR_L^1-$ bedeuten, wobei

25

a 0 oder 1, _____

b 0, 1 oder 2

X_L CR_L³R_L⁴, NR_L⁵, Sauerstoff oder Schwefel,

30

R_L¹, R_L², R_L³, R_L⁴

unabhängig voneinander Wasserstoff, -T, -OH, -NR_L⁶R_L⁷, -CO-NH₂, einen Halogenrest, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkynyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, -CO-NH(C₁-C₆-Alkyl), -CO-N(C₁-C₆-Alkyl)₂ oder C₁-C₄-Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Rest C₁-C₂-Alkylen-T, C₂-Alkenylen-T oder C₂-Alkinylen-T, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R_L¹ und R_L² oder R_L³ und R_L⁴ oder gegebenenfalls R_L¹ und R_L³ zusammen einen, gegebenenfalls substituierten 3 bis 7 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

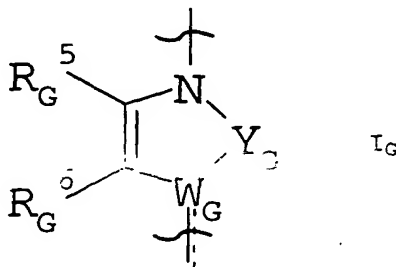
45

R_L^5, R_L^6, R_L^7

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, $CO-O-C_1$ - C_6 -Alkyl-, SO_2-C_1 - C_6 -Alkyl- oder $CO-C_1$ - C_6 -Alkylrest oder einen, gegebenenfalls substituierten $CO-O$ -Alkylen-Aryl-, SO_2 -Aryl-, CO -Aryl-, SO_2 -Alkylen-Aryl- oder CO -Alkylen-Arylrest,

bedeuten,

G ein Strukturelement der Formel I_G



wobei

das Strukturelement B über den Ringstickstoff und das Strukturelement L über W_G an das Strukturelement G gebunden ist,

Y_G CO , CS , $C=NR_G^2$ oder $CR_G^3R_G^4$,

R_G^2 Wasserstoff, eine Hydroxy-Gruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder $-O-C_3$ - C_7 -Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, $-O$ -Aryl, Arylalkyl- oder $-O$ -Alkylen-Arylrest,

R_G^3, R_G^4

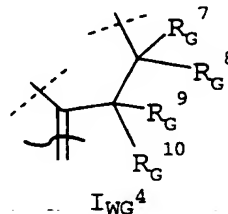
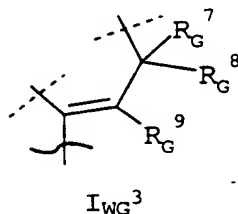
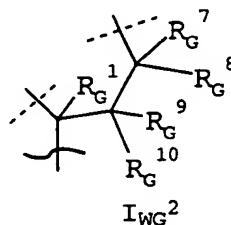
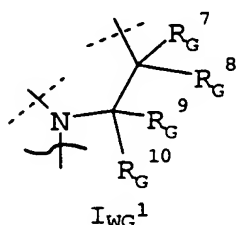
unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxyrest oder beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen ein cyclisches Acetal $-O-CH_2-CH_2-O-$ oder $-O-CH_2-O-$ oder beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkylrest,

R_G^5 und R_G^6

unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder

beide Reste R_G^5 und R_G^6 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

W_G ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln I_{WG}^1 bis I_{WG}^4 ,

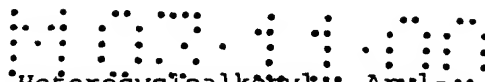


R_G^1 Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-Gruppe oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxyrest,

$R_G^7, R_G^8, R_G^9, R_G^{10}$

unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Heterocycloalkyl- oder C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Heterocycloalkenylrest, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten Rest C_1 - C_4 -Alkylen- OR_G^{11} , C_1 - C_4 -Alkylen- $CO-OR_G^{11}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $O-CO-R_G^{11}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $CO-R_G^{11}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $SO_2-NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $CO-NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $O-CO-NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $NR_G^{12}R_G^{13}$ oder C_1 - C_4 -Alkylen- SR_G^{11} , C_1 - C_4 -Alkylen- $SO-R_G^{11}$, einen Rest $-S-R_G^{11}$, $-O-R_G^{11}$, $-SO-R_G^{11}$, $-SO_2-R_G^{11}$, $-CO-OR_G^{11}$, $-O-CO-R_G^{11}$, $-O-CO-NR_G^{12}R_G^{13}$, $-SO_2-NR_G^{12}R_G^{13}$, $-CO-NR_G^{12}R_G^{13}$, $-NR_G^{12}R_G^{13}$ oder $CO-R_G^{11}$, einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-,

4



C₃-C₇-Heterocycloalkyl-, C₃-C₇-Heterocycloalkenyl-, Aryl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkylrest oder jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R_G⁷ und R_G⁹ oder R_G⁸ und R_G¹⁰ oder R_G⁷ und R_G⁸ oder R_G⁹ und R_G¹⁰ zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, 3 bis 7 gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus der bis zu 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N, S und bis zu zwei Doppelbindungen enthalten kann,

10

R_G¹¹ Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₈-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkinyl-, C₁-C₅-Alkylen-C₁-C₄-Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C₃-C₇-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest,

15

20

R_G¹², R_G¹³

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₈-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkinyl-, C₁-C₅-Alkylen-C₁-C₄-Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C₃-C₇-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, oder einen Rest -SO₂-R_G¹¹, -CO-OR_G¹¹, -CO-NRG¹¹R_G¹¹* oder -CO-R_G¹¹ und

25

30

R_G¹¹*

einen von R_G¹¹ unabhängigen Rest R_G¹¹

35

bedeuten,

B ein Strukturelement, enthaltend mindestens ein Atom das unter physiologischen Bedingungen als Wasserstoff-Akzeptor Wasserstoffbrücken ausbilden kann, wobei mindestens ein Wasserstoff-Akzeptor-Atom entlang des kürzestmöglichen Weges entlang des Strukturelementgerüsts einen Abstand von 5 bis 14 Atombindungen zu Strukturelement G aufweist,

40

45

sowie die physiologisch verträglichen Salze, Prodrugs und die enantiomerenreinen oder diastereomerenreinen und tautomeren Formen.

- 5 2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Strukturelement B ein Strukturelement der Formel I_B



10 bedeutet, wobei A und E folgende Bedeutung haben:

A ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe:

15 ein 4- bis 8-gliedriger monocyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Kohlenwasserstoff, der bis zu 4 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S, enthalten kann, wobei jeweils unabhängig voneinander der gegebenenfalls enthaltene Ring-Stickstoff oder die Kohlenstoffe substituiert sein können,

20 mit der Maßgabe daß mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S im Strukturelement A enthalten ist,

oder

25 ein 9- bis 14-gliedriger polycyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Kohlenwasserstoff, der bis zu 6 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N, O oder S, enthalten kann, wobei jeweils unabhängig voneinander der gegebenenfalls enthaltene Ring-Stickstoff oder die Kohlenstoffe substituiert sein können,

30 mit der Maßgabe daß mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S im Strukturelement A enthalten ist,

35 ein Rest



40 wobei

45 Z_A^1 Sauerstoff, Schwefel oder gegebenenfalls substituiertes Stickstoff und

6

Z_A^{22} gegebenenfalls substituierten Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel

bedeuten,

5

oder ein Rest

10



wobei

R_A^{18} , R_A^{19}

15

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_8 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl-, C_1 - C_3 -Alkylen- C_1 - C_1 -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, oder einen Rest

20

$-SO_2-R_G^{11}$, $-CO-OR_G^{11}$, $-CO-NR_G^{11}R_G^{11*}$ oder $-CO-R_G^{11}$

bedeuten,

und

30

E ein Spacer-Strukturelement, das Strukturelement A mit dem Strukturelement G kovalent verbindet, wobei die Anzahl der Atombindungen entlang des kürzestmöglichen Weges entlang des Strukturelementgerüsts E 5 bis 14 beträgt.

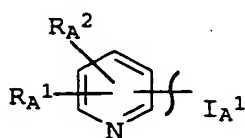
35

40

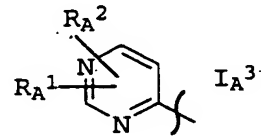
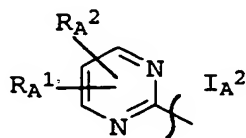
45

3. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als Strukturelement A ein Strukturelement, ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln I_A¹ bis I_A¹⁸ verwendet,

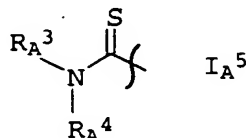
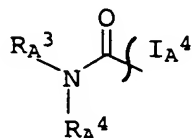
5



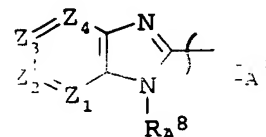
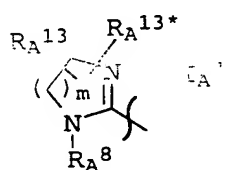
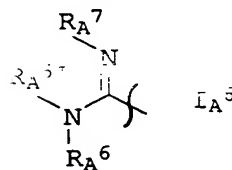
10



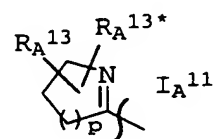
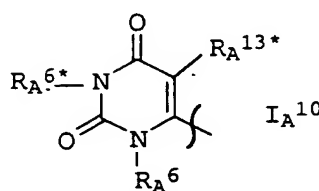
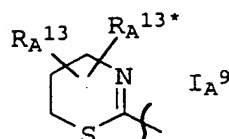
15



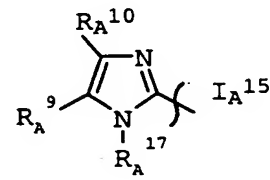
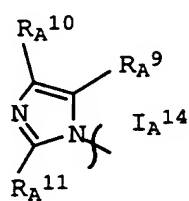
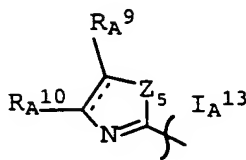
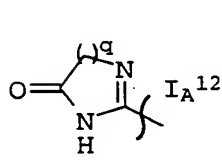
20



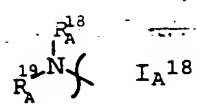
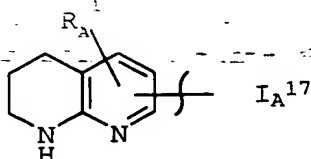
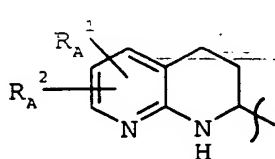
25



30



35



40

wobei

m, p, q

unabhängig voneinander 1, 2 oder 3,

45

R_A^{11}, R_A^{12}

5

10

unabhängig voneinander Wasserstoff, CN, Halogen,
einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls
substituierten C_1-C_6 -Alkyl- oder $CO-C_1-C_6$ -Alkylrest oder
einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-,
Hetaryl-, Hetarylalkyl- oder C_3-C_7 -Cycloalkylrest oder
einen Rest $CO-O-R_A^{14}$, $O-R_A^{14}$, $S-R_A^{14}$, $NR_A^{15}R_A^{16}$, $CO-NR_A^{15}R_A^{16}$
oder $SO_2NR_A^{15}R_A^{16}$ oder beide Reste R_A^{11} und R_A^{12} zusammen
einen anellierten, gegebenenfalls substituierten, 5- oder
6-gliedrigen, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus
oder Heterocyclus der bis zu drei Heteroatome, ausgewählt
aus der Gruppe O, N, oder S enthalten kann,

 R_A^{13}, R_A^{13*}

15

20

unabhängig voneinander Wasserstoff, CN, Halogen,
einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls
substituierten C_1-C_6 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls
substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C_3-C_7 -Cyclo-
alkylrest oder einen Rest $CO-O-R_A^{14}$, $O-R_A^{14}$, $S-R_A^{14}$,
 $NR_A^{15}R_A^{16}$, $SO_2-NR_A^{15}R_A^{16}$ oder $CO-NR_A^{15}R_A^{16}$,

wobei

25

30

R_A^{14} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten,
gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, Alkylen-
 C_1-C_4 -Alkoxy-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkynyl- oder -
 C_1-C_6 -Alkylen- C_3-C_7 -Cycloalkylrest oder einen gege-
benenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-,
Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

35

40

 R_A^{15}, R_A^{16} ,

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten
oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten
 C_1-C_5 -Alkyl-, $CO-C_1-C_5$ -Alkyl-, $SO_2-C_1-C_5$ -Alkyl-,
 $COO-C_1-C_6$ -Alkyl-, $CO-NH-C_1-C_6$ -Alkyl-, Arylalkyl-,
 COO -Alkylen-Aryl-, SO_2 -Alkylen-Aryl-, $CO-NH$ -Alkylen-
Aryl-, $CO-NH$ -Alkylen-Hetaryl- oder Hetarylalkylrest
oder einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cyclo-
alkyl-, Aryl-, CO -Aryl-, $CO-NH$ -Aryl-, SO_2 -Aryl, Heta-
ryl, $CO-NH$ -Hetaryl-, oder CO -Hetarylrest bedeuten, ,

 R_A^{17}, R_A^{18}

45

unabhängig voneinander Wasserstoff, $-(CH_2)_n-(X_A)_j-R_A^{12}$,
oder beide Reste zusammen einen 3 bis 8 gliedrigen, ge-
sättigten, ungesättigten oder aromatischen N-Heterocyclus
der zusätzlich zwei weitere, gleiche oder verschiedene
Heteroatome O, N, oder S enthalten kann, wobei der Cyclus

gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann,

5

wobei

n 0, 1, 2 oder 3,

10

j 0 oder 1,

X_A -CO-, -CO-N(R_X^1)-, -N(R_X^1)-CO-, -N(R_X^1)-CO-N(R_X^{1*})-, -N(R_X^1)-CO-O-, -O-, -S-, -SO₂-, -SO₂-N(R_X^1)-, -SO₂-O-, -CO-O-, -O-CO-, -O-CO-N(R_X^1)-, -N(R_X^1)- oder -N(R_X^1)-SO₂-,

15

R_A^{12} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkylrest, einen gegebenenfalls mit C₁-C₄-Alkyl oder Aryl substituierten C₂-C₆-Alkynyl- oder C₂-C₆-Alkenylrest oder einen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituierten, 3-6 gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest, wobei zwei Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann, oder der Rest R_A^{12} bildet zusammen mit R_X^1 oder R_X^{1*} einen gesättigten oder ungesättigten C₃-C₇-Heterocyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N enthalten kann,

30

35

40

R_X^1 , R_X^{1*}

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₁₂-Alkynyl-, CO-C₁-C₆-Alkyl-, CO-O-C₁-C₆-Alkyl- oder SO₂-C₁-C₆-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl, Arylalkyl-, CO-O-Alkylen-Aryl-, CO-Alkylen-Aryl-, CO-Aryl,

45

SO₂-Aryl-, Hetaryl, CO-Hetaryl- oder SO₂-Alkylen-
Arylrest,

R_A⁶, R_A^{6*}

5 Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkyl-, -CO-O-C₁-C₄-Alkyl-, Arylalkyl-, -CO-O-Alkylen-Aryl-, -CO-O-Allyl-, -CO-C₁-C₄-Alkyl-, -CO-Alkylen-Aryl-, C₃-C₇-Cycloalkyl- oder -CO-Allylrest oder in Struktur-
10 element I_A⁷ beide Reste R_A⁶ und R_A^{6*} zusammen einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

15 R_A⁷ Wasserstoff, -OH, -CN, -CONH₂, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl- oder -O-CO-C₁-C₄-Alkylrest, oder einen gegebenenfalls
20 substituierten Arylalkyl-, -O-Alkylen-Aryl-, -O-CO-Aryl-, -O-CO-Alkylen-Aryl- oder -O-CO-Allylrest, oder beide Reste R_A⁶ und R_A⁷ zusammen einen gegebenenfalls substituierten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere
25 verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

R_A⁸ Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkyl-, CO-C₁-C₄-Alkyl-, SO₂-C₁-C₄-Alkyl- oder CO-O-C₁-C₄-Alkylrest oder
30 einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, CO-Aryl-, SO₂-Aryl, CO-O-Aryl, CO-Alkylen-Aryl-, SO₂-Alkylen-Aryl-, CO-O-Alkylen-Aryl- oder Alkylen-Arylrest,

35 R_A⁹, R_A¹⁰ unabhängig voneinander Wasserstoff, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C₃-C₇-Cycloalkylrest oder einen Rest CO-O-R_A¹⁴, O-R_A¹⁴, S-R_A¹⁴,
40 NR_A¹⁵R_A¹⁶, SO₂-NR_A¹⁵R_A¹⁶ oder CO-NR_A¹⁵R_A¹⁶, oder beide Reste R_A⁹ und R_A¹⁰ zusammen in Strukturelement I_A¹⁴ einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und
45

gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist,

5 R_A^{11} Wasserstoff, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C_3 - C_7 -Cycloalkylrest oder einen Rest $CO-O-R_A^{14}$, $O-R_A^{14}$, $S-R_A^{14}$, $NR_A^{15}R_A^{16}$, $SO_2-NR_A^{15}R_A^{16}$ oder $CO-NR_A^{15}R_A^{16}$,

10 R_A^{17} Wasserstoff oder in Strukturelement I_A^{16} beide Reste R_A^9 und R_A^{17} zusammen einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu drei verschiedene oder
15 gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist,

20 R_A^{18} , R_A^{19} unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_8 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl-, C_1 - C_5 -Alkylen- C_1 - C_4 -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-,
25 Hetaryl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, oder einen von R_G^{11} unabhängigen Rest $-SO_2-R_G^{11}$, $-CO-OR_G^{11}$,
30 $-CO-NR_G^{11}R_G^{11*}$ oder $-CO-R_G^{11}$

35 Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 unabhängig voneinander Stickstoff, C-H, C-Halogen oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituieren $C-C_1$ - C_4 -Alkyl- oder $C-C_1$ - C_4 -Alkoxyrest,

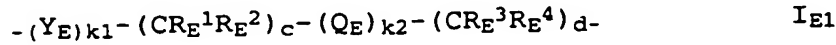
Z^5 NR_A^8 , Sauerstoff oder Schwefel

bedeuten.

40 1. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet daß man das Spacer-Strukturelement E aus zwei bis vier Teilstrukturelementen, ausgewählt aus der Gruppe E^1 und E^2 zusammensetzt, wobei die Reihenfolge der Verknüpfung der
45 Teilstrukturelemente beliebig ist und E^1 und E^2 folgende Bedeutung haben:

12

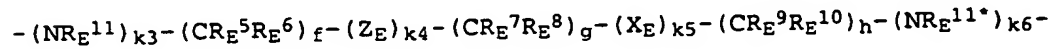
E¹ ein Teilstrukturelement der Formel I_{E1}



5

und

E² ein Teilstrukturelement der Formel I_{E2}



10

I_{E2} ,

wobei

15

c, d, f, g, h

unabhängig voneinander 0, 1 oder 2,

e, f, g, h, k₄, k₅, k₆

unabhängig voneinander 0 oder 1,

20

X_E, Q_E

unabhängig voneinander einen gegebenenfalls substituierten 4 bis 11-gliedrigen mono- oder polycyclischen, aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, der bis zu 6 Doppelbindungen und bis zu 6 gleiche oder verschiedene Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei die Ringkohlenstoffe und/oder die Ringstickstoffe gegebenenfalls substituiert sein können,

25

30

Y_E, Z_E

unabhängig voneinander CO, CO-NR_E¹², NR_E¹²-CO, Schwefel, SO, SO₂, SO₂-NR_E¹², NR_E¹²-SO₂, CS, CS-NR_E¹², NR_E¹²-CS, CS-O, O-CS, CO-O, O-CO, Sauerstoff, Ethinylen, CR_E¹³-O-CR_E¹⁴, C(=CR_E¹³R_E¹⁴), CR_E¹³=CR_E¹⁴, -CR_E¹³(OR_E¹⁵)-CHR_E¹⁴- oder -CHR_E¹³-CR_E¹⁴(OR_E¹⁵)-, oder

35

R_E¹, R_E², R_E³, R_E⁴, R_E⁵, R_E⁶, R_E⁷, R_E⁸, R_E⁹, R_E¹⁰

unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₅-Alkynyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest, einen Rest -(CH₂)_x-(W_E)_z-R_E¹⁷, einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest oder unabhängig voneinander jeweils zwei Reste R_E¹ und R_E² oder R_E³ und R_E⁴ oder R_E⁵ und R_E⁶ oder R_E⁷ und R_E⁸ oder R_E⁹ und R_E¹⁰ zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder un-

40

45

gesättigten Carbo- oder Heterocyclus, der bis zu drei Heteroatome aus der Gruppe O, N oder S enthalten kann,

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

5

z 0 oder 1,

W_E $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_w^2)-$, $-\text{N}(\text{R}_w^2)-\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{R}_w^2)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_w^{2*})-$,
 $-\text{N}(\text{R}_w^2)-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}_w^2)-$, $-\text{SO}_2-\text{O}-$,
 $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_w^2)-$, $-\text{N}(\text{R}_w^2)-$ oder $-\text{N}(\text{R}_w^2)-\text{SO}_2-$,

10

R_w^{2*} , R_w^{2*}

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten

15

C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_8 -Alkinyl-, $\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl-, $\text{CO}-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl- oder $\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Hetaryl, Hetarylalkyl, Arylalkyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, $\text{CO}-\text{O}-\text{Alkylen-Aryl-}$, $\text{CO}-\text{Alkylen-Aryl-}$, $\text{CO}-\text{Aryl}$, $\text{SO}_2-\text{Aryl-}$, $\text{CO}-\text{Hetaryl-}$ oder $\text{SO}_2-\text{Alkylen-Arylrest}$,

20

R_E^{17} Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl oder Arylalkylrest, einen gegebenenfalls mit C_1-C_4 -Alkyl oder Aryl substituierten C_2-C_6 -Alkinyl- oder C_2-C_6 -Alkenylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_6-C_{12} -Bicycloalkyl-, C_1-C_6 -Alkylen- C_6-C_{12} -Bicycloalkyl-, C_7-C_{20} -Tricycloalkyl- oder C_1-C_6 -Alkylen- C_7-C_{20} -Tricycloalkylrest, oder einen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituierten, 3- bis 8-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, wobei zwei Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann, oder der Rest R_E^{17} bildet zusammen mit R_w^2 oder R_w^{2*} einen gesättigten oder ungesättigten C_3-C_7 -Heterocyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N enthalten kann,

25

30

35

40

45

R_E^{11}, R_E^{11*}

5 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_6 -Alkoxyalkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_{12} -Alkinyl-, $CO-C_1-C_6$ -Alkyl-, $CO-O-C_1-C_6$ -Alkyl-, $CO-NH-C_1-C_6$ -Alkoxalkyl-, $CO-NH-C_1-C_6$ -Alkyl- oder $SO_2-C_1-C_6$ -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Hetaryl, Arylalkyl-, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, $CO-O$ -Alkylen-Aryl-, $CO-NH$ -Alkylen-Aryl-, CO -Alkylen-Aryl-, CO -Aryl, $CO-NH$ -Aryl, SO_2 -Aryl-, CO -Hetaryl-, SO_2 -Alkylen-Aryl-, SO_2 -Hetaryl- oder SO_2 -Alkylen-Hetarylrest,

15 R_E^{12} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_8 -Alkinyl-, einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkyl Rest oder einen Rest $CO-R_E^{16}$, $COOR_E^{16}$ oder $SO_2-R_E^{16}$,

20 R_E^{13}, R_E^{14} unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_4 -Alkoxy-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

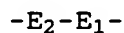
30 R_E^{15} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

35 R_E^{16} Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_5 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl- oder C_1-C_5 -Alkylen- C_1-C_4 -Alkoxyrest, oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Heterocycloalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest

bedeuten.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als Spacer-Strukturelement E ein Strukturelement der Formel I_{E1E2} verwendet

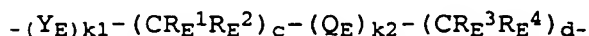
5

 I_{E1E2}

und E^1 und E^2 folgende Bedeutung haben:

10

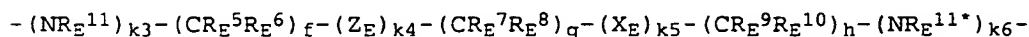
E^1 ein Teilstrukturelement der Formel I_{E1}

 I_{E1}

und

15

E^2 ein Teilstrukturelement der Formel I_{E2}

 I_{E2}

20

wobei

c, d, f, g, h

unabhängig voneinander 0, 1 oder 2,

25

$k1, k2, k3, k4, k5, k6$

unabhängig voneinander 0 oder 1,

X_E, Q_E

30

unabhängig voneinander einen gegebenenfalls substituierten 4 bis 11-gliedrigen mono- oder polycyclischen, aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, der bis zu 6 Doppelbindungen und bis zu 6 gleiche oder verschiedene Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei die Ringkohlenstoffe und/oder die Ringstickstoffe gegebenenfalls substituiert sein können,

Y_E, Z_E

40

unabhängig voneinander CO, CO- NR_E^{12} , NR_E^{12} -CO, Schwefel, SO, SO₂, SO₂- NR_E^{12} , NR_E^{12} -SO₂, CS, CS- NR_E^{12} , NR_E^{12} -CS, CS-O, O-CS, CO-O, O-CO, Sauerstoff, Ethinylen, CR_E^{13} -O- CR_E^{14} , C(= $CR_E^{13}R_E^{14}$), CR_E^{13} = CR_E^{14} , - $CR_E^{13}(OR_E^{15})-CHR_E^{14}-$ oder - $CHR_E^{13}-CR_E^{14}(OR_E^{15})-$,

45

$R_E^1, R_E^2, R_E^3, R_E^4, R_E^5, R_E^6, R_E^7, R_E^8, R_E^9, R_E^{10}$

unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebene

- nenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest, einen Rest $-(CH_2)_x-(W_E)_z-R_E^{17}$, einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest oder unabhängig voneinander jeweils zwei Reste R_E^1 und R_E^2 oder R_E^3 und R_E^4 oder R_E^5 und R_E^6 oder R_E^7 und R_E^8 oder R_E^9 und R_E^{10} zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus, der bis zu drei Heteroatome aus der Gruppe O, N oder S enthalten kann,
- x 0, 1, 2, 3 oder 4,
- z 0 oder 1,
- W_E $-CO-$, $-CO-N(R_W^2)-$, $-N(R_W^2)-CO-$, $-N(R_W^2)-CO-N(R_W^{2*})-$, $-N(R_W^2)-CO-O-$, $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-SO_2-N(R_W^2)-$, $-SO_2-O-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-O-CO-N(R_W^2)-$, $-N(R_W^2)-CO-O-$ oder $-N(R_W^2)-CO-$,
- R_W^2 , R_W^{2*} unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_8 -Alkinyl-, $CO-C_1$ - C_6 -Alkyl-, $CO-O-C_1$ - C_6 -Alkyl- oder SO_2-C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Hetaryl, Hetarylalkyl, Arylalkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, $CO-O$ -Alkylen-Aryl-, CO -Alkylen-Aryl-, CO -Aryl, SO_2 -Aryl-, CO -Hetaryl- oder SO_2 -Alkylen-Arylrest,
- R_E^{17} Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl oder Arylalkylrest, einen gegebenenfalls mit C_1 - C_4 -Alkyl oder Aryl substituierten C_2 - C_6 -Alkinyl- oder C_2 - C_6 -Alkenylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_6 - C_{12} -Bicycloalkyl-, C_1 - C_6 -Alkylen- C_6 - C_{12} -Bicycloalkyl-, C_7 - C_{20} -Tricycloalkyl- oder C_1 - C_6 -Alkylen- C_7 - C_{20} -Tricycloalkylrest, oder einen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituierten, 3- bis 8-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, wobei zwei Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer,

gegebenenfalls substituierter, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann, oder der Rest R_E^{17} bildet zusammen mit R_W^2 oder R_W^{2*} einen gesättigten oder ungesättigten C_3 - C_7 -Heterocyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N enthalten kann,

R_E^{11} , R_E^{11*}

- 10 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxyalkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_{12} -Alkinyl-, CO - C_1 - C_6 -Alkyl-, CO - O - C_1 - C_6 -Alkyl-, CO - NH - C_1 - C_6 -Alkoxyalkyl-, CO - NH - C_1 - C_6 -Alkyl-
15 oder SO_2 - C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Hetaryl-, Arylalkyl-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, CO - O -Alkylen-Aryl-, CO - NH -Alkylen-Aryl-, CO -Alkylen-Aryl-, CO -Aryl-, CO - NH -Aryl-, SO_2 -Aryl-, CO -Hetaryl-, SO_2 -Alkylen-Aryl-, SO_2 -Hetaryl- oder SO_2 -Alkylen-Hetarylrest,

- 20 R_E^{12} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_8 -Alkinyl-, einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkyl-
25 Rest oder einen Rest CO - R_E^{16} , $COOR_E^{16}$ oder SO_2 - R_E^{16} ,

R_E^{13} , R_E^{14}

- unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

- 30 R_E^{15} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

- 40 R_E^{16} Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl- oder C_1 - C_5 -Alkylen- C_1 - C_4 -Alkoxyrest, oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-,
45 Hetaryl-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Heterocycloalkyl-,

18

C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Heterocycloalkenyl- oder Arylalkyl-
rest

bedeuten.

5

6. Verwendung des Strukturelements der Formel I_{GL}

$$-G-L$$

$$I_{GL}$$

10

zur Herstellung von Verbindungen, die an Integrinrezeptoren binden,

wobei G und L folgende Bedeutung haben:

15

L ein Strukturelement der Formel I_L

$$-U-T$$

$$I_L$$

wobei

20

T eine Gruppe COOH, ein zu COOH hydrolysierbarer Rest oder ein zu COOH bioisosterer Rest und

25

-U- $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$, $-CR_L^1=CR_L^2-$, Ethinylen oder $=CR_L^1-$ bedeuten, wobei

a 0 oder 1,

b 0, 1 oder 2

30

X_L CR_L³R_L⁴, NR_L⁵, Sauerstoff oder Schwefel,

R_L¹, R_L², R_L³, R_L⁴

35

unabhängig voneinander Wasserstoff, -T, -OH, -NR_L⁶R_L⁷, -CO-NH₂, einen Halogenrest, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkynyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, -CO-NH(C₁-C₆-Alkyl), -CO-N(C₁-C₆-Alkyl)₂ oder C₁-C₄-Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Rest C₁-C₂-Alkylen-T, C₂-Alkenylen-T oder C₂-Alkinylen-T, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R_L¹ und R_L² oder R_L³ und R_L⁴ oder gegebenenfalls R_L¹ und R_L³ zusammen einen, gegebenenfalls substituierten 3 bis 7 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocycclus oder Heterocycclus, der

45

bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

5

 R_L^5, R_L^6, R_L^7

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, $CO-O-C_1$ - C_6 -Alkyl-, SO_2-C_1 - C_6 -Alkyl- oder $CO-C_1$ - C_6 -Alkylrest oder einen, gegebenenfalls substituierten $CO-O$ -Alkylen-Aryl-, SO_2 -Aryl-, CO -Aryl-, SO_2 -Alkylen-Aryl- oder CO -Alkylen-Arylrest,

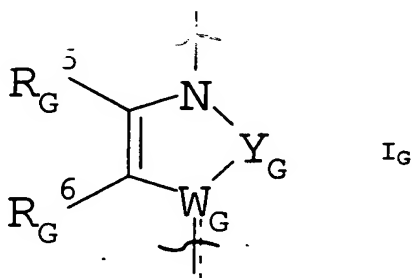
10

bedeuten,

15

G ein Strukturelement der Formel I_G

20



25

wobei

das Strukturelement B über den Ringstickstoff und das Strukturelement L über W_G an das Strukturelement G gebunden ist,

30

Y_G CO , CS , $C=NR_G^2$ oder $CR_G^3R_G^4$,

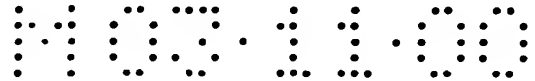
R_G^2 Wasserstoff, eine Hydroxy-Gruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder $-O-C_3$ - C_7 -Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, $-O$ -Aryl, Arylalkyl- oder $-O$ -Alkylen-Arylrest,

35

R_G^3, R_G^4

unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_5 -Alkenyl-, C_2 - C_5 -Alkinyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxyrest oder beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen ein cyclisches Acetal $-O-CH_2-CH_2-O-$ oder $-O-CH_2-O-$ oder beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkylrest,

45



R_G^5 und R_G^6

5 unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl- oder C_1-C_4 -Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder beide Reste R_G^5 und R_G^6 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

10

mit der Maßgabe, daß bei diesem anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus Substituenten ausgeschlossen sind, die ein Strukturelement $-V-CO-R^8$ enthalten, wobei

15

V einen gegebenenfalls substituierten C_1-C_2 -Alkylrest

20 R^8 eine Hydroxygruppe, einen C_1-C_8 -Alkoxy-, Aryl- C_0-C_6 -Alkoxy-, C_1-C_8 -Alkylcarbonyloxy- C_1-C_4 -Alkoxy- oder Aryl- C_1-C_8 -Alkylcarbonyloxy- C_1-C_4 -Alkoxygruppe oder eine L- oder D-Aminosäure, die durch eine Amidbindung verbunden ist und worin die Carbonsäurekomponente der

25 genannten Aminosäure als freie Säure oder mit
 C_1-C_6 -Alkyl verestert vorliegt, bedeutet,

W_G ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln I_{WG}^1 bis I_{WG}^4 ,

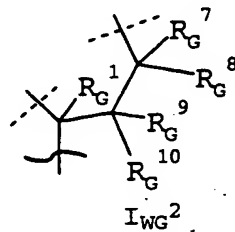
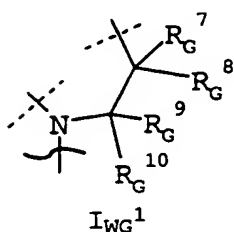
30

35

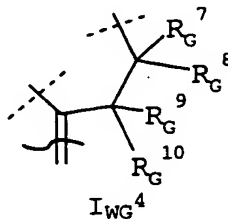
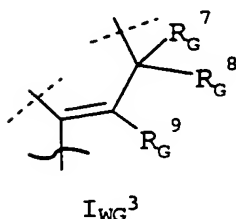
40

45

5



10



15

20

R_G^1 Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-Gruppe oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxyrest,

25

$R_G^7, R_G^8, R_G^9, R_G^{10}$

30

unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, $-CN$, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Heterocycloalkyl- oder C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Heterocycloalkenylrest, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten Rest C_1 - C_4 -Alkylen- OR_G^{11} , C_1 - C_4 -Alkylen- $CO-OR_G^{11}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $O-CO-R_G^{11}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $CO-R_G^{11}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $SO_2-NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $CO-NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $O-CO-NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $NR_G^{12}R_G^{13}$ oder C_1 - C_4 -Alkylen- SR_G^{11} , C_1 - C_4 -Alkylen- $SO-R_G^{11}$, einen Rest $-S-R_G^{11}$, $-O-R_G^{11}$, $-SO-R_G^{11}$, $-SO_2-R_G^{11}$, $-CO-OR_G^{11}$, $-O-CO-R_G^{11}$, $-O-CO-NR_G^{12}R_G^{13}$, $-SO_2-NR_G^{12}R_G^{13}$, $-CO-NR_G^{12}R_G^{13}$, $-NR_G^{12}R_G^{13}$ oder $CO-R_G^{11}$, einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_3 - C_7 -Heterocycloalkyl-, C_3 - C_7 -Heterocycloalkenyl-, Aryl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkylrest oder jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R_G^7 und R_G^9 oder R_G^8 und R_G^{10} oder R_G^7 und R_G^8 oder R_G^9 und R_G^{10} zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, 3 bis 7 gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus der bis zu 3 Heteroatome ausgewählt aus

35

40

45

der Gruppe O, N, S und bis zu zwei Doppelbindungen enthalten kann,

- 5 R_G^{11} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_8 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl-, C_1 - C_5 -Alkylen- C_1 - C_4 -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-,
10 C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest,

- R_G^{12} , R_G^{13}
15 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_8 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl-, C_1 - C_5 -Alkylen- C_1 - C_4 -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-,
20 Hetaryl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, oder einen Rest $-SO_2-R_G^{11}$, $-CO-OR_G^{11}$, $-CO-NRG^{11}R_G^{11*}$ oder
25 $-CO-R_G^{11}$ und

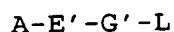
R_G^{11*} einen von R_G^{11} unabhängigen Rest R_G^{11}

bedeuten,

- 30 7. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 als Liganden des $\alpha_V\beta_3$ -Integrinrezeptors.
8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5
35 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Wechselwirkung zwischen Integrinen und ihren natürlichen Liganden überhöht oder erniedrigt ist.
9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5
40 nach Anspruch 8 zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Wechselwirkung zwischen $\alpha_V\beta_3$ -Integrin und seinen natürlichen Liganden überhöht oder erniedrigt ist.
10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5
45 nach Anspruch 9 zur Behandlung von Atherosklerose, rheumatoider Arthritis, Restenose nach Gefäßverletzung oder Stentimplantation, Angioplastie, akutem Nierenversagen, Angiogenese-

assozierte Mikroangiopathien, diabetischen Angiopathien, Blutplättchenvermitteltem vaskulärem Verschuß, arterieller Thrombose, kongestivem Herzversagen, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Krebs, Osteoporose, Bluthochdruck, Psoriasis oder viralen, parasitären oder bakteriellen Erkrankungen, Entzündungen, Wundheilung, Hyperparathyroismus, Paget'scher Erkrankung, maligne Hypercalcemie oder metastatische osteolytische Läsionen.

10 11. Verbindungen der Formel I'



I'

wobei A, E', G' und L folgende Bedeutung haben:

15

L ein Strukturelement der Formel I_L

20

wobei

T eine Gruppe COOH, ein zu COOH hydrolisierbarer Rest oder ein zu COOH bioisosterer Rest und

25

-U- $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b$ -, $-CR_L^1=CR_L^2-$, Ethinylen oder $=CR_L^1-$ bedeuten, wobei

a 0 oder 1,

30

b 0, 1 oder 2

X_L $CR_L^3R_L^4$, NR_L^5 , Sauerstoff oder Schwefel,

R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 , R_L^4

35

unabhängig voneinander Wasserstoff, -T, -OH,

$-NR_L^6R_L^7$, $-CO-NH_2$, einen Halogenrest, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyll-, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, $-CO-NH(C_1-C_6-Alkyl)$, $-CO-N(C_1-C_6-Alkyl)_2$

40

oder C_1-C_4 -Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Rest C_1-C_2 -Alkylen-T, C_2 -Alkenylen-T oder C_2 -Alkinylen-T, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R_L^1 und R_L^2 oder R_L^3 und R_L^4 oder gegebenenfalls R_L^1 und R_L^3 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten 3 bis 7 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus, der

45

24

bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

5

 R_L^5, R_L^6, R_L^7

10

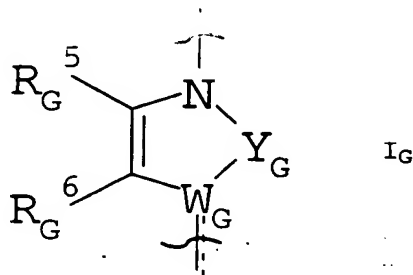
unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, $CO-O-C_1-C_6$ -Alkyl-, $SO_2-C_1-C_6$ -Alkyl- oder $CO-C_1-C_6$ -Alkylrest oder einen, gegebenenfalls substituierten $CO-O$ -Alkylen-Aryl-, SO_2 -Aryl-, CO -Aryl-, SO_2 -Alkylen-Aryl- oder CO -Alkylen-Arylrest,

bedeuten,

15

G' ein Strukturelement der Formel I_G

20



25

wobei

das Strukturelement B über den Ringstickstoff und das Strukturelement L über W_G an das Strukturelement G gebunden ist,

30

Y_G CO , CS , $C=NR_G^2$ oder $CR_G^3R_G^4$,

35

R_G^2 Wasserstoff, eine Hydroxy-Gruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_4 -Alkoxy-, C_3-C_7 -Cycloalkyl- oder $-O-C_3-C_7$ -Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, $-O$ -Aryl, Arylalkyl- oder $-O$ -Alkylen-Arylrest,

40

R_G^3, R_G^4

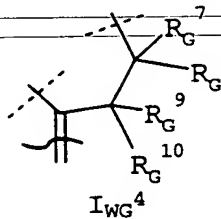
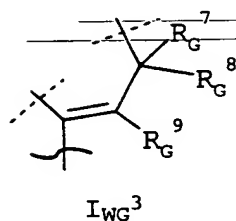
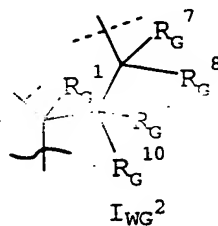
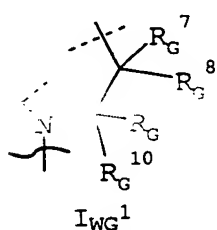
unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_5 -Alkenyl-, C_2-C_5 -Alkinyl- oder C_1-C_4 -Alkoxyrest oder beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen ein cyclisches Acetal $-O-CH_2-CH_2-O-$ oder $-O-CH_2-O-$ oder beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkylrest,

45

R_G^5 und R_G^6

unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder beide Reste R_G^5 und R_G^6 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

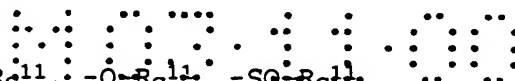
W_G ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln I_{WG}^1 bis I_{WG}^4 ,



R_G^1 Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-Gruppe oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_5 -Alkyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxyrest,

R_G^7 , R_G^8 , R_G^9 , R_G^{10}

unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Heterocycloalkyl- oder C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Heterocycloalkenylrest, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten Rest C_1 - C_4 -Alkylen- OR_G^{11} , C_1 - C_4 -Alkylen- $CO-OR_G^{11}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $O-CO-R_G^{11}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $CO-R_G^{11}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $SO_2-NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $CO-NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $O-CO-NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $NR_G^{12}R_G^{13}$ oder C_1 - C_4 -Alkylen- SR_G^{11} , C_1 - C_4 -Al-



- kylen-SO-R_G¹¹, einen Rest -S-R_G¹¹, -O-R_G¹¹, -SO-R_G¹¹,
 -SO₂-R_G¹¹, -CO-OR_G¹¹, -O-CO-R_G¹¹, -O-CO-NR_G¹²R_G¹³,
 -SO₂-NR_G¹²R_G¹³, -CO-NR_G¹²R_G¹³, -NR_G¹²R_G¹³ oder CO-R_G¹¹,
 einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-,
 5 C₃-C₇-Heterocycloalkyl-, C₃-C₇-Heterocycloalkenyl-, Aryl-,
 Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkylrest oder jeweils
 unabhängig voneinander zwei Reste R_G⁷ und R_G⁹ oder R_G⁸ und
 R_G¹⁰ oder R_G⁷ und R_G⁸ oder R_G⁹ und R_G¹⁰ zusammen einen, ge-
 10 gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättig-
 ten, nicht aromatischen, 3 bis 7 gliedrigen Carbocyclus
 oder Heterocyclus der bis zu 3 Heteroatome ausgewählt aus
 der Gruppe O, N, S und bis zu zwei Doppelbindungen ent-
 halten kann,
- 15 R_G¹¹ Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gege-
 benenfalls substituierten C₁-C₈-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-,
 C₂-C₆-Alkynyl-, C₁-C₅-Alkylen-C₁-C₄-Alkoxy-, mono- und
 bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder ei-
 20 nen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloal-
 kyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C₃-C₇-Cycloalkyl-,
 C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C₁-C₄-Alky-
 len-Heterocycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkenyl-
 oder Hetarylalkylrest,
- 25 R_G¹², R_G¹³
 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten
 oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₈-
 Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkynyl-, C₁-C₅-Alky-
 30 len-C₁-C₄-Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder
 Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substi-
 tuierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-,
 Hetaryl, C₃-C₇-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloal-
 kyl-, Arylalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkyl-, C₁-C₄-
 Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, oder
 35 einen Rest ~~-SO₂-R_G¹¹, -CO-OR_G¹¹, -CO-NR_G¹¹R_G¹¹*~~ oder
~~-CO-R_G¹⁴~~ und
- R_G¹¹*
- 40 einen von R_G¹¹ unabhängigen Rest R_G¹¹
- R_G¹⁴ Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gege-
 benenfalls substituierten C₁-C₈-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-,
 C₂-C₆-Alkynyl- oder C₁-C₅-Alkylen-C₁-C₄-Alkoxy-rest oder
 45 einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocyclo-
 alkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C₃-C₇-Cycloalkyl-,
 C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C₁-C₄-Alky-

len-Heterocycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkenyl-
oder Hetarylalkylrest,

bedeuten,

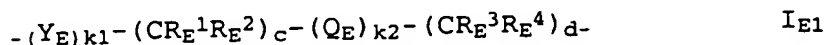
5

E' ein Strukturelement, zusammengesetzt aus zwei bis vier
Teilstrukturelementen, ausgewählt aus der Gruppe E¹ und
E², wobei die Reihenfolge der Verknüpfung der Teilstruk-
turelemente beliebig ist und E¹ und E² folgende Bedeutung
haben:

10

E¹ ein Teilstrukturelement der Formel I_{E1}

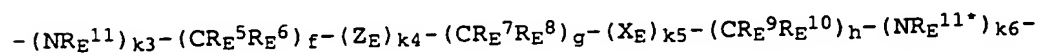
15



und

E² ein Teilstrukturelement der Formel I_{E2}

20



I_{E2} ,

25

wobei

c, d, f, g, h

unabhängig voneinander 0, 1 oder 2,

30

k1, k2, k3, k4, k5, k6

unabhängig voneinander 0 oder 1,

X_E, Q_E

unabhängig voneinander einen gegebenenfalls substituier-
ten 4 bis 11-gliedrigen mono- oder polycyclischen, ali-
phatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, der bis
zu 6 Doppelbindungen und bis zu 6 gleiche oder verschie-
dene Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N, O oder S
enthalten kann, wobei die Ringkohlenstoffe und/oder die
Ringstickstoffe gegebenenfalls substituiert sein können,

35

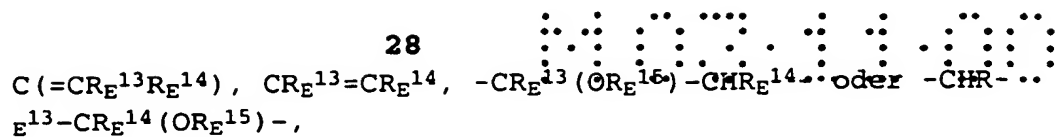
40

Y_E, Z_E

unabhängig voneinander CO, CO-NR_E¹², NR_E¹²-CO, Schwefel,
SO, SO₂, SO₂-NR_E¹², NR_E¹²-SO₂, CS, CS-NR_E¹², NR_E¹²-CS, CS-O,
O-CS, CO-O, O-CO, Sauerstoff, Ethinylen, CR_E¹³-O-CR_E¹⁴,

45

28



- 5 $R_E^1, R_E^2, R_E^3, R_E^4, R_E^5, R_E^6, R_E^7, R_E^8, R_E^9, R_E^{10}$ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest, einen Rest $-(CH_2)_x-(W_E)_z-R_E^{17}$, einen gegebenenfalls substituierten
- 10 C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest oder unabhängig voneinander jeweils zwei Reste R_E^1 und R_E^2 oder R_E^3 und R_E^4 oder R_E^5 und R_E^6 oder R_E^7 und R_E^8 oder R_E^9 und R_E^{10} zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus, der bis zu drei Heteroatome aus der Gruppe O, N oder S enthalten kann,
- 15
- 20 z 0 oder 1,
- W_E $-CO-$, $-CO-N(R_W^2)-$, $-N(R_W^2)-CO-$, $-N(R_W^2)-CO-N(R_W^{2*})-$, $-N(R_W^2)-CO-O-$, $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-SO_2-N(R_W^2)-$, $-SO_2-O-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-O-CO-N(R_W^2)-$, $-N(R_W^2)-$ oder $-N(R_W^2)-SO_2-$,
- 25
- R_W^2, R_W^{2*} unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_8 -Alkinyl-, $CO-C_1-C_6$ -Alkyl-, $CO-O-C_1-C_6$ -Alkyl- oder $SO_2-C_1-C_6$ -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Hetaryl, Hetarylalkyl, Arylalkyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, $CO-O$ -Alkylen-Aryl-, CO -Alkylen-Aryl-, CO -Aryl, SO_2 -Aryl-, CO -Hetaryl- oder SO_2 -Alkylen-Arylrest,
- 30
- 35
- 40 R_E^{17} Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl oder Arylalkylrest, einen gegebenenfalls mit C_1-C_4 -Alkyl oder Aryl substituierten C_2-C_5 -Alkinyl- oder C_2-C_5 -Alkenylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_6-C_{12} -Bicycloalkyl-, C_1-C_6 -Alkylen- C_6-C_{12} -Bicycloalkyl-, C_7-C_{20} -Tricycloalkyl- oder C_1-C_6 -Alkylen- C_7-C_{20} -Tricycloalkylrest, oder einen mit bis
- 45 zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituierten, 3- bis 8-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche



Heteroatome O, N, S enthalten kann, wobei zwei Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann, oder der Rest R_E^{17} bildet zusammen mit R_W^2 oder R_W^{2*} einen gesättigten oder ungesättigten C_3 - C_7 -Heterocyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N enthalten kann,

R_E^{11} , R_E^{11*}

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxyalkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_{12} -Alkinyl-, $CO-C_1-C_6$ -Alkyl-, $CO-O-C_1-C_6$ -Alkyl-, $CO-NH-C_1-C_6$ -Alkoxalkyl-, $CO-NH-C_1-C_6$ -Alkyl- oder $SO_2-C_1-C_6$ -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Hetaryl-, Arylalkyl-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, $CO-O$ -Alkylen-Aryl-, $CO-NH$ -Alkylen-Aryl-, CO -Alkylen-Aryl-, CO -Aryl-, $CO-NH$ -Aryl-, SO_2 -Aryl-, CO -Hetaryl-, SO_2 -Alkylen-Aryl-, SO_2 -Hetaryl- oder SO_2 -Alkylen-Hetarylrest,

R_E^{12} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_8 -Alkinyl-, einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkyl Rest oder einen Rest $CO-R_E^{16}$, $COOR_E^{16}$ oder $SO_2-R_E^{16}$,

R_E^{13} , R_E^{14}

unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

R_E^{15} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

R_E^{16} Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkynyl- oder C_1-C_5 -Alkyl-, C_1-C_4 -Alkoxyrest, oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Heterocycloalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest

bedeuten,

mit der Maßgabe, daß für den Fall,

daß Y_E oder $Z_E = CO$ bedeuten und ein Rest X_E oder Q_E oder ein aromatischer oder heteroaromatischer Rest aus dem Strukturelement A direkt an Y_E oder Z_E gebunden ist, eine direkte Attributierung von Y_E oder Z_E an das Strukturelement B ausgeschlossen ist,

A ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe:

ein 4- bis 8-gliedriger monocyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Kohlenwasserstoff, der bis zu 4 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S, enthalten kann, wobei jeweils unabhängig voneinander der gegebenenfalls enthaltene Ring-Stickstoff oder die Kohlenstoffe substituiert sein können, mit der Maßgabe daß mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S im Strukturelement A enthalten ist,

oder

ein 9-bis-14-gliedriger polycyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Kohlenwasserstoff, der bis zu 6 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N, O oder S, enthalten kann, wobei jeweils unabhängig voneinander der gegebenenfalls enthaltene Ring-Stickstoff oder die Kohlenstoffe substituiert sein können, mit der Maßgabe daß mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S im Strukturelement A enthalten ist,

ein Rest



5

wobei

10

Z_A^1 Sauerstoff, Schwefel oder gegebenenfalls substituiertes Stickstoff und

Z_A^2 gegebenenfalls substituierten Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel

15

bedeuten,

oder ein Rest

20



wobei

25

 R_A^{18}, R_A^{19}

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten

30

C_1 - C_8 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl-,

C_1 - C_5 -Alkylen- C_1 - C_4 -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-,

Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-,

35

C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, oder einen Rest

$-SO_2-R_G^{11}$, $-CO-OR_G^{11}$, $-CO-NR_G^{11}R_G^{11*}$ oder $-CO-R_G^{11}$

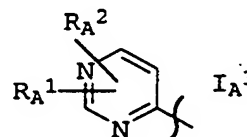
bedeuten,

40

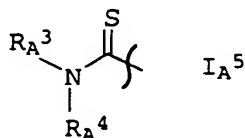
sowie die physiologisch verträglichen Salze, Prodrugs und die enantiomerenreinen oder diastereomerenreinen und tautomeren Formen.

45

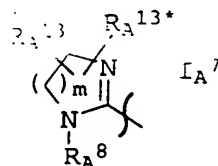
5



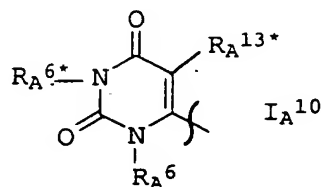
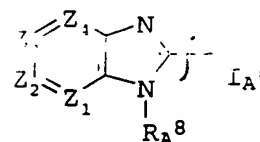
10



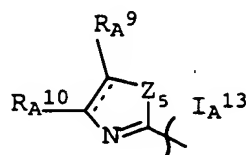
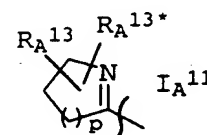
15



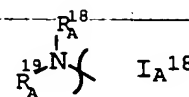
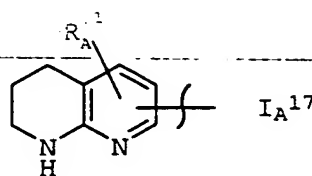
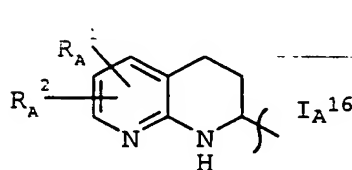
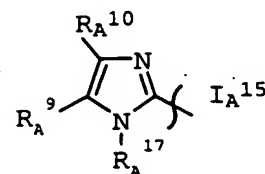
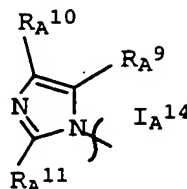
20



25



30



40

wobei

 m, p, q

unabhängig voneinander 1,2 oder 3,

45

R_A^{13}, R_A^{13*}

- 5 unabhängig voneinander Wasserstoff, CN, Halogen,
einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls
substituierten C_1 - C_6 -Alkyl- oder CO - C_1 - C_6 -Alkylrest oder
einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-,
Hetaryl-, Hetarylalkyl- oder C_3 - C_7 -Cycloalkylrest oder
einen Rest CO - O - R_A^{14} , O - R_A^{14} , S - R_A^{14} , $NR_A^{15}R_A^{16}$, CO - $NR_A^{15}R_A^{16}$
oder $SO_2NR_A^{15}R_A^{16}$ oder beide Reste R_A^{13} und R_A^{13*} zusammen
10 einen anellierten, gegebenenfalls substituierten, 5- oder
6-gliedrigen, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus
oder Heterocyclus der bis zu drei Heteroatome, ausgewählt
aus der Gruppe O, N, oder S enthalten kann,

 R_A^{13}, R_A^{13*}

- 15 unabhängig voneinander Wasserstoff, CN, Halogen,
einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls
substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls
substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C_3 - C_7 -Cyclo-
alkylrest oder einen Rest CO - O - R_A^{14} , O - R_A^{14} , S - R_A^{14} ,
20 $NR_A^{15}R_A^{16}$, SO_2 - $NR_A^{15}R_A^{16}$ oder CO - $NR_A^{15}R_A^{16}$,

wobei

- 25 R_A^{14} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten,
~~gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, Alkylen-~~
 C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl- oder
 C_1 - C_6 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkylrest oder einen gege-
benenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-,
Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

30

 R_A^{15}, R_A^{16} ,

- unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten
oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten
 C_1 - C_6 -Alkyl-, CO - C_1 - C_6 -Alkyl-, SO_2 - C_1 - C_6 -Alkyl-,
35 COO - C_1 - C_6 -Alkyl-, CO - NH - C_1 - C_6 -Alkyl-, Arylalkyl-,
 COO -Alkylen-Aryl-, SO_2 -Alkylen-Aryl-, CO - NH -Alkylen-
Aryl-, CO - NH -Alkylen-Hetaryl- oder Hetarylalkylrest
oder einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cyclo-
alkyl-, Aryl-, CO -Aryl-, CO - NH -Aryl-, SO_2 -Aryl, Heta-
40 ryl, CO - NH -Hetaryl-, oder CO -Hetarylrest bedeuten, ,

 R_A^{13}, R_A^{13*}

- unabhängig voneinander Wasserstoff, $-(CH_2)_n-(X_A)_j-R_A^{12}$,
oder beide Reste zusammen einen 3 bis 8 gliedrigen, ge-
45 sättigten, ungesättigten oder aromatischen N-Heterocyclus
der zusätzlich zwei weitere, gleiche oder verschiedene
Heteroatome O, N, oder S enthalten kann, wobei der Cyclus

gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituierter, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann,

5

wobei

n 0, 1, 2 oder 3,

10

j 0 oder 1,

X_A -CO-, -CO-N(R_X^1)-, -N(R_X^1)-CO-, -N(R_X^1)-CO-N(R_X^{1*})-, -N(R_X^1)-CO-O-, -O-, -S-, -SO₂-, -SO₂-N(R_X^1)-, -SO₂-O-, -CO-O-, -O-CO-, -O-CO-N(R_X^1)-, -N(R_X^1)- oder -N(R_X^1)-SO₂-,

15

R_A^{12} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkylrest, einen gegebenenfalls mit C₁-C₄-Alkyl oder Aryl substituierten C₂-C₆-Alkinyl- oder C₂-C₆-Alkenylrest oder einen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituierten, 3-6 gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest, wobei zwei Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituierter, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann, oder der Rest R_A^{12} bildet zusammen mit R_X^1 oder R_X^{1*} einen gesättigten oder ungesättigten C₃-C₇-Heterocyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N enthalten kann,

35

40

R_X^1 , R_X^{1*}

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₁₂-Alkinyl-, CO-C₁-C₆-Alkyl-, CO-O-C₁-C₆-Alkyl- oder SO₂-C₁-C₆-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl, Arylalkyl-, CO-O-Alkylen-Aryl-, CO-Alkylen-Aryl-, CO-Aryl,

45

SO₂-Aryl-, Hetaryl-, CO-Hetaryl- oder SO₂-Alkylen-Arylrest,

R_A⁶, R_A^{6*}

5 Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkyl-, -CO-O-C₁-C₄-Alkyl-, Arylalkyl-, -CO-O-Alkylen-Aryl-, -CO-O-Allyl-, -CO-C₁-C₄-Alkyl-, -CO-Alkylen-Aryl-, C₃-C₇-Cycloalkyl- oder -CO-Allylrest oder in Struktur-

10 element I_A⁷ beide Reste R_A⁶ und R_A^{6*} zusammen einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

15 R_A⁷ Wasserstoff, -OH, -CN, -CONH₂, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl- oder -O-CO-C₁-C₄-Alkylrest, oder einen gegebenenfalls

20 substituierten Arylalkyl-, -O-Alkylen-Aryl-, -O-CO-Aryl-, -O-CO-Alkylen-Aryl- oder -O-CO-Allylrest, oder beide Reste R_A⁶ und R_A⁷ zusammen einen gegebenenfalls substituierten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

25

R_A⁸ Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkyl-, CO-C₁-C₄-Alkyl-, SO₂-C₁-C₄-Alkyl- oder CO-O-C₁-C₄-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, CO-Aryl-, SO₂-Aryl, CO-O-Aryl, CO-Alkylen-Aryl-, SO₂-Alkylen-Aryl-, CO-O-Alkylen-Aryl- oder Alkylen-Arylrest,

30

R_A⁹, R_A¹⁰

35 unabhängig voneinander Wasserstoff, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C₃-C₇-Cycloalkylrest oder einen Rest CO-O-R_A¹⁴, O-R_A¹⁴, S-R_A¹⁴, NR_A¹⁵R_A¹⁶, SO₂-NR_A¹⁵R_A¹⁶ oder CO-NR_A¹⁵R_A¹⁶, oder beide Reste R_A⁹ und R_A¹⁰ zusammen in Strukturelement I_A¹⁴ einen 5 bis 7

40 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und

45

gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist,

5 R_A^{11} Wasserstoff, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C_3 - C_7 -Cycloalkylrest oder einen Rest $CO-O-R_A^{14}$, $O-R_A^{14}$, $S-R_A^{14}$, $NR_A^{15}R_A^{16}$, $SO_2-NR_A^{15}R_A^{16}$ oder $CO-NR_A^{15}R_A^{16}$,

10

15 R_A^{17} Wasserstoff oder in Strukturelement I_A^{16} beide Reste R_A^9 und R_A^{17} zusammen einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist,

20

R_A^{18} , R_A^{19}

25

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_8 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl-, C_1 - C_5 -Alkylen- C_1 - C_4 -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, oder einen von R_G^{11} unabhängigen Rest $-SO_2-R_G^{11}$, $-CO-OR_G^{11}$, $-CO-NR_G^{11}R_G^{11*}$ oder $-CO-R_G^{11}$

30

Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4

35

unabhängig voneinander Stickstoff, C-H, C-Halogen oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituieren C- C_1 - C_4 -Alkyl- oder C- C_1 - C_4 -Alkoxyrest,

Z^5 NR_A^8 , Sauerstoff oder Schwefel

bedeuten.

40

13. Verbindung nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß man als Strukturelement E' ein Strukturelement der Formel I_{E1E2} verwendet

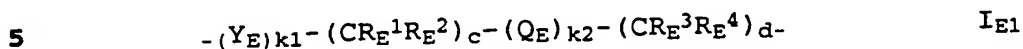
45

$-E_2-E_1-$

I_{E1E2}

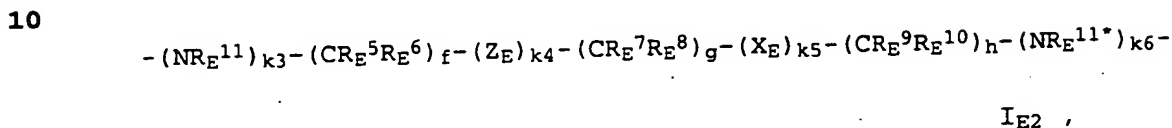
und E^1 und E^2 folgende Bedeutung haben:

E^1 ein Teilstrukturelement der Formel I_{E1}



und

E^2 ein Teilstrukturelement der Formel I_{E2}



15 wobei

c, d, f, g, h

unabhängig voneinander 0, 1 oder 2,

20 $k1, k2, k3, k4, k5, k6$
unabhängig voneinander 0 oder 1,

X_E, Q_E

25 unabhängig voneinander einen gegebenenfalls substituierten 4 bis 11-gliedrigen mono- oder polycyclischen, aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, der bis zu 6 Doppelbindungen und bis zu 6 gleiche oder verschiedene Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei die Ringkohlenstoffe und/oder die
30 Ringstickstoffe gegebenenfalls substituiert sein können,

Y_E, Z_E

35 unabhängig voneinander CO, CO- NR_E^{12} , NR_E^{12} -CO, Schwefel, SO, SO₂, SO₂- NR_E^{12} , NR_E^{12} -SO₂, CS, CS- NR_E^{12} , NR_E^{12} -CS, CS-O, O-CS, CO-O, O-CO, Sauerstoff, Ethinylen, CR_E^{13} -O- CR_E^{14} , C(= $CR_E^{13}R_E^{14}$), $CR_E^{13}=CR_E^{14}$, - $CR_E^{13}(OR_E^{15})-CHR_E^{14}-$ oder - $CHR_E^{13}-CR_E^{14}(OR_E^{15})-$,

$R_E^1, R_E^2, R_E^3, R_E^4, R_E^5, R_E^6, R_E^7, R_E^8, R_E^9, R_E^{10}$

40 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest, einen Rest $-(CH_2)_x-(W_E)_z-R_E^{17}$, einen gegebenenfalls substituierten
45 C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest oder unabhängig voneinander jeweils zwei Reste R_E^1 und R_E^2 oder R_E^3 und R_E^4 oder R_E^5 und R_E^6 oder R_E^7

und R_E^8 oder R_E^9 und R_E^{10} zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus, der bis zu drei Heteroatome aus der Gruppe O, N oder S enthalten kann,

5

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

z 0 oder 1,

10

W_E $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_w^2)-$, $-\text{N}(\text{R}_w^2)-\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{R}_w^2)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_w^{2*})-$,
 $-\text{N}(\text{R}_w^2)-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}_w^2)-$, $-\text{SO}_2-\text{O}-$,
 $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_w^2)-$, $-\text{N}(\text{R}_w^2)-$ oder $-\text{N}(\text{R}_w^2)-\text{SO}_2-$,

R_w^2 , R_w^{2*}

15

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten

C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_8 -Alkinyl-, $\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl-, $\text{CO}-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl- oder $\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Hetaryl, Hetarylalkyl,

20

Arylalkyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, $\text{CO}-\text{O}-\text{Alkylen-Aryl}-$, $\text{CO}-\text{Alkylen-Aryl}-$, $\text{CO}-\text{Aryl}$, $\text{SO}_2-\text{Aryl}-$, $\text{CO}-\text{Hetaryl}-$ oder $\text{SO}_2-\text{Alkylen-Arylrest}$,

25

R_E^{17} Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl oder Arylalkylrest, einen gegebenenfalls mit C_1-C_4 -Alkyl oder Aryl substituierten C_2-C_6 -Alkinyl- oder C_2-C_6 -Alkenylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_6-C_{12} -Bicycloalkyl-, C_1-C_6 -Alkylen- C_6-C_{12} -Bicycloalkyl-, C_7-C_{20} -Tricycloalkyl- oder C_1-C_6 -Alkylen- C_7-C_{20} -Tricycloalkylrest, oder einen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituierten, 3- bis 3-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten

30

Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, wobei zwei Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann, oder der Rest R_E^{17} bildet zusammen mit R_w^2 oder R_w^{2*} einen gesättigten oder ungesättigten C_3-C_7 -Heterocyclus, der ge-

35

35- Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, wobei zwei Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann, oder der Rest R_E^{17} bildet zusammen mit R_w^2 oder R_w^{2*} einen gesättigten oder ungesättigten C_3-C_7 -Heterocyclus, der ge-

40

40- Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, wobei zwei Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann, oder der Rest R_E^{17} bildet zusammen mit R_w^2 oder R_w^{2*} einen gesättigten oder ungesättigten C_3-C_7 -Heterocyclus, der ge-

45

gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N enthalten kann,

R_E^{11} , R_E^{11*}

- 5 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_6 -Alkoxyalkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_{12} -Alkinyl-, $CO-C_1-C_6$ -Alkyl-, $CO-O-C_1-C_6$ -Alkyl-, $CO-NH-C_1-C_6$ -Alkoxalkyl-, $CO-NH-C_1-C_6$ -Alkyl-
 10 oder $SO_2-C_1-C_6$ -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Hetaryl-, Arylalkyl-, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, $CO-O$ -Alkylen-Aryl-, $CO-NH$ -Alkylen-Aryl-, CO -Alkylen-Aryl-, CO -Aryl-, $CO-NH$ -Aryl-, SO_2 -Aryl-, CO -Hetaryl-, SO_2 -Alkylen-Aryl-, SO_2 -Hetaryl- oder SO_2 -Alkylen-Hetarylrest,

- 15 R_E^{12} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl- oder einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkyl-
 20 Rest oder einen Rest $CO-R_E^{16}$, $COOR_E^{16}$ oder $SO_2-R_E^{16}$,

R_E^{13} , R_E^{14}

- unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_4 -Alkoxy-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

- 25 R_E^{15} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

- 30 R_E^{16} Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl- oder C_1-C_5 -Alkylen- C_1-C_4 -Alkoxyrest, oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl-, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Heterocycloalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest
 35
 40
 45

bedeuten,

mit der Maßgabe, daß für den Fall

$Y_E = CO$,
k1 und k5 = 1 und
h und k6 = 0

5

die Summe der Indizes c, k2 und d von 0 verschieden sein muß

10

und für den Fall daß ein aromatischer oder heteroaromatischer Rest aus dem Strukturelement A direkt an Y_E oder Z_E gebunden ist, eine direkte Atombindung von Y_E oder Z_E an das Strukturelement G ausgeschlossen ist.

15

14. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 11 bis 13 zur Verwendung als Arzneimittel

20

15. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 11 bis 13 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten.

16. Arzneimittelzubereitungen, enthaltend neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 11 bis 13.

25

17. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe

30

Inhibitoren der Blutplättchenadhäsion, -aktivierung oder -aggregation,
Antikoagulantien, die die Thrombinaktivität oder -bildung verhindern,
Antagonisten von blutplättchenaktivierenden Verbindungen oder
Selectin-Antagonisten.

35

18. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von blutplättchenvermitteltem vaskulärem Verschuß oder Thrombose.

40

19. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe

45

Inhibitoren der Blutplättchenaktivierung oder -aggregation,
Serin-Protease Inhibitoren,
Fibrinogen-senkende Verbindungen,

- Selectin-Antagonisten,
 Antagonisten von ICAM-1 oder VCAM-1
 Inhibitoren der Leukozytenadhäsion
 Inhibitoren der Gefäßwandtransmigration,
 5 Fibrinolyse-modulierende Verbindungen,
 Inhibitoren von Komplementfaktoren,
 Endothelinrezeptor-Antagonisten,
 Tyrosinkinase-Inhibitoren,
 Antioxidantien oder
 10 Interleukin 8 Antagonisten.
20. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 19 zur
 Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Myokardinfarkt oder Schlaganfall.
- 15 21. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe
- 20 Endothelinantagonisten,
 ACE-Inhibitoren,
 Angiotensinrezeptorantagonisten,
 Endopeptidase Inhibitoren,
 Beta-Blocker,
 25 Kalziumkanal-Antagonisten,
 Phosphodiesterasehemmer oder
 Caspaseinhibitoren.
22. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 21 zur
 30 Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kongestivem Herzversagen.
23. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe
- 35 Thrombininhibitoren,
 Inhibitoren des Faktors Xa,
 Inhibitoren des Koagulationsweges der zur Thrombinbildung führt,
 40 Inhibitoren der Blutplättchenadhäsion, -aktivierung oder -aggregation,
 Endothelinrezeptor-Antagonisten,
 Stickstoffoxidsynthasehemmer,
 45 CD44-Antagonisten,
 Selectin-Antagonisten,
 MCP-1-Antagonisten,

H 0 3 1 1 0 0

- Inhibitoren der Signaltransduktion in proliferierenden Zellen,
Antagonisten der durch EGF, PDGF, VEGF oder bFGF vermittelten
Zellantwort oder
5 Antioxidantien.
24. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 23 zur
Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Restenose
nach Gefäßverletzung oder Stentimplantation.
- 10 25. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der
- 15 Gruppe
Antagonisten der durch EGF, PDGF, VEGF oder bFGF vermittelten Zellantwort,
Heparin oder niedermolekulare Heparine oder weitere GAGs,
Inhibitoren von MMPs,
20 Selectin-Antagonisten,
Endothelin-Antagonisten,
ACE-Inhibitoren,
Angiotensinrezeptor-Antagonisten,
Glycosilierungshemmer oder
25 ~~AGE-Bildungs-Inhibitoren oder AGE-Breaker und Antagonisten~~
Ihrer Rezeptoren.
26. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 25 zur
Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von diabetischen Angiopathien.
- 30 27. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe
- 35 fettsenkende Verbindungen,
Selectin-Antagonisten,
Antagonisten von ICAM-1 oder VCAM-1
Heparin oder niedermolekulare Heparine oder weitere GAGs,
40 Inhibitoren von MMPs,
Endothelinantagonisten,
Apolipoprotein A1-Antagonisten,
Cholesterol-Antagonisten,
HMG CoA Reduktase-Inhibitoren,
45 ACAT Inhibitoren,
ACE Inhibitoren,
Angiotensinrezeptorantagonisten,

- Tyrosinkinaseinhibitoren,
Proteinkinase C-Inhibitoren,
Kalzium-Kanal-Antagonisten,
LDL-Rezeptor-Funktionsstimulantien,
5 Antioxidantien
LCAT-Mimetika oder
Freie Radikal-Fänger.
- 10 28. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 27 zur
Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atheros-
klerose.
- 15 29. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbin-
dung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arz-
neimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung,
ausgewählt aus der
Gruppe
zytostatische oder antineoplastische Verbindungen.
Verbindungen die die Proliferation inhibieren oder
20 Heparin oder niedermolekulare Heparine oder weitere GAGs.
30. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 29 zur
Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs.
- 25 31. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbin-
dung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arz-
neimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung,
ausgewählt aus der Gruppe
Verbindungen zur Anti-resorptiven Therapie,
30 Verbindungen zur Hormon-Austausch-Therapie,
Rekombinantes humanes Wachstumshormon,
Bisphosphonate,
Verbindungen zur Calcitonintherapie,
Calcitoninstimulantien,
35 Kalzium-Kanal-Antagonisten,
Knochenbildungsstimulantien,
Interleukin-6-Antagonisten oder
Src Tyrosinkinase-Inhibitoren.
- 40 32. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 31 zur
Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Osteopo-
rose.
- 45 33. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbin-
dung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arz-
neimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung,
ausgewählt aus der Gruppe

- TNF-Antagonisten,
Antagonisten von VLA-4 oder VCAM-1,
Antagonisten von LFA-1, Mac-1 oder ICAMs,
Komplementinhibitoren,
5 Immunosuppressiva,
Interleukin-1-, -5- oder -8-Antagonisten oder
Dihydrofolatreduktase-Inhibitoren.
- 10 34. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 33 zur
Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von rheumatoi-
der Arthritis.
- 15 35. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbin-
dung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arz-
neimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung,
ausgewählt aus der Gruppe
Collagenase,
PDGF-Antagonisten oder
MMPs.
- 20 36. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 35 zur
Herstellung eines Arzneimittels zur Verbesserung der Wundhei-
lung.

25

30

35

40

45

Liganden von Integrinrezeptoren

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft die Verwendung von cyclischen Verbindungen als Liganden von Integrinrezeptoren, insbesondere als Liganden des $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptors, die neuen Verbindungen selbst, deren Verwendung, sowie Arzneimittelzubereitungen, enthaltend diese

10 Verbindungen.

Integrine sind Zelloberflächen-Glycoproteinrezeptoren, die Wechselwirkungen zwischen gleichartigen und unterschiedlichen Zellen sowie zwischen Zellen und extrazellulären Matrixproteinen
15 vermitteln. Sie sind an physiologischen Prozessen, wie z.B. Embryogenese, Hämostase, Wundheilung, Immunantwort und Bildung/Aufrechterhaltung der Gewebearchitektur beteiligt.

Störungen in der Genexpression von Zelladhäsionsmolekülen sowie
20 Funktionsstörungen der Rezeptoren können zur Pathogenese vieler Erkrankungen, wie beispielsweise Tumore, thromboembolische Ereignisse, kardiovaskuläre Erkrankungen, Lungenkrankheiten, Erkrankungen des ZNS, der Niere, des Gastrointestinaltraktes oder Entzündungen beitragen.

25

Integrine sind Heterodimere aus jeweils einer α - und einer β -Transmembran-Untereinheit, die nicht-kovalent verbunden sind. Bisher wurden 16 verschiedene α - und 8 verschiedene β -Untereinheiten und 22 verschiedene Kombinationen identifiziert.

30

Integrin $\alpha_v\beta_3$, auch Vitronectinrezeptor genannt, vermittelt die Adhäsion an eine Vielzahl von Liganden - Plasmaproteine, extra-
zelluläre Matrixproteine, Zelloberflächenproteine -, von denen der Großteil die Aminosäuresequenz RGD enthält (Cell, 1986, 44,

35 517-518; Science 1987, 238, 491-497), wie beispielsweise Vitronectin, Fibrinogen, Fibronectin, von Willebrand Faktor, Thrombospondin, Osteopontin, Laminin, Collagen, Thrombin, Tenascin, MMP-2, bone-sialo-Protein II, verschiedene virale, pilzliche, parasitäre und bakterielle Proteine, natürliche Inte-
40 grin-Antagonisten wie Disintegrine, Neurotoxine - Mambin - und Blutegelproteine - Decorsin, Ornatin - sowie einige nicht-RGD-Liganden, wie beispielsweise Cyr-61 und PECAM-1 (L. Piali, J. Cell Biol. 1995, 130, 451-460; Buckley, J. Cell Science 1996, 109, 437-445, J. Biol. Chem. 1998, 273, 3090-3096).

45

H O O . i i O O

Mehrere Integrinrezeptoren zeigen Kreuzreaktivität mit Liganden, die das RGD-Motiv enthalten. So erkennt Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$, auch Plättchen-Fibrinogen-Rezeptor genannt, Fibronectin, Vitronectin, Thrombospondin, von Willebrand Faktor und Fibrinogen.

5

Integrin $\alpha_v\beta_3$ ist u.a. exprimiert auf Endothelzellen, Blutplättchen, Monocyten/Makrophagen, Glattmuskelzellen, einigen B-Zellen, Fibroblasten, Osteoclasten und verschiedenen Tumorzellen, wie beispielsweise Melanome, Glioblastome, Lungen-, Brust-, Prostata- und Blasenkarzinome, Osteosarkome oder Neuroblastome.

10

Eine erhöhte Expression beobachtet man unter verschiedenen pathologischen Bedingungen, wie beispielsweise im prothrombotischen Zustand, bei Gefäßverletzung, Tumorstadium oder -metastasierung oder Reperfusion und auf aktivierten Zellen, insbesondere auf Endothelzellen, Glattmuskelzellen oder Makrophagen.

15

Eine Beteiligung von Integrin $\alpha_v\beta_3$ ist unter anderem bei folgenden Krankheitsbildern nachgewiesen:

20

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Atherosklerose, Restenose nach Gefäßverletzung, und Angioplastie (Neointimabildung, Glattmuskelzellmigration und Proliferation) (J. Vasc. Surg. 1994, 19, 125-134; Circulation 1994, 90, 2203-2206),

25

akutes Nierenversagen (Kidney Int. 1994, 46, 1050-1058; Proc. Natl. Acad. Sci. 1993, 90, 5700-5704; Kidney Int. 1995, 48, 1375-1385),

30

Angiogenese-assoziierte Mikroangiopathien wie beispielsweise diabetische Retinopathie oder rheumatische Arthritis (Ann. Rev. Physiol 1987, 49, 453-464; Int. Ophthalmol. 1987, 11, 41-50; Cell 1994, 79, 1157-1164; J. Biol. Chem. 1992, 267, 10931-10934),

35

arterielle Thrombose,

Schlaganfall (Phase II Studien mit ReoPro, Centocor Inc., 8th annual European Stroke Meeting),

40

Krebserkrankungen, wie beispielsweise bei der Tumormetastasierung oder beim Tumorstadium (tumorstadiuminduzierte Angiogenese) (Cell 1991, 64, 327-336; Nature 1989, 339, 58-61; Science 1995, 270, 1500-1502),

45

Osteoporose (Knochenresorption nach Proliferation, Chemotaxis und Adhäsion von Osteoclasten an Knochenmatrix) (FASEB J. 1993, 7, 1475-1482; Exp. Cell Res. 1991, 195, 368-375, Cell 1991, 64, 327-336),

5

Bluthochdruck (Am. J. Physiol. 1998, 275, H1449 - H1454),

Psoriasis (Am. J. Pathol. 1995, 147, 1661-1667),

10 Hyperparathyroismus,

Paget'sche Erkrankung (J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996, 81, 1810 - 1820),

15 maligne Hypercalcemie (Cancer Res. 1998, 58, 1930 - 1935),

metastatische osteolytische Läsionen (Am. J. Pathol. 1997, 150, 1333 - 1338)

20 Pathogen-Protein (z.B. HIV-1 tat) induzierte Prozesse (z.B. Angiogenese, Kaposi's Sarkom) (Blood 1999, 94, 663 - 672)

Entzündung (J. Allergy Clin. Immunol. 1998, 102, 376 - 381);

25 Herzinsuffizienz, CHF, sowie bei

anti-viraler, anti-parasitärer, anti-pilzliche oder anti-bakterieller Therapie und Prophylaxe (Adhäsion und Internalisierung) (J. Infect. Dis. 1999, 180, 156 - 166; J. Virology 1995, 69, 2664

30 - 2666; Cell 1993, 73, 309 - 319).

Aufgrund seiner Schlüsselrolle sind pharmazeutische Zubereitungen, die niedermolekulare Integrin $\alpha_v\beta_3$ Liganden enthalten, u.a. in den genannten Indikationen von hohem therapeutischen bzw. ~~35~~ diagnostischen Nutzen.

Vorteilhafte $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptorliganden binden an den Integrin $\alpha_v\beta_3$ Rezeptor mit einer erhöhten Affinität.

40 Besonders vorteilhafte $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptorliganden weisen gegenüber dem Integrin $\alpha_v\beta_3$ zusätzlich eine erhöhte Selektivität auf und sind bezüglich des Integrins $\alpha_{IIb}\beta_3$ mindestens um den Faktor 10 weniger wirksam, bevorzugt mindestens um den Faktor 100.

45 Für eine Vielzahl von Verbindungen, wie anti- $\alpha_v\beta_3$ monoklonale Antikörper, Peptide, die die RGD-Bindungssequenz enthalten, natürliche, RGD-enthaltenden Proteine (z.B. Disintegrine) und

NO. 11.00

- niedermolekulare Verbindungen ist eine Integrin $\alpha_v\beta_3$ antagonistische Wirkung gezeigt und ein positiver in vivo Effekt nachgewiesen worden (FEBS Letts 1991, 291, 50-54; J. Biol. Chem. 1990, 265, 12267-12271; J. Biol. Chem. 1994, 269, 20233-20238; J. Cell Biol 1993, 51, 206-218; J. Biol. Chem. 1987, 262, 17703-17711; Bioorg. Med. Chem. 1998, 6, 1185-1208).

- Antagonisten des $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptors auf Basis eines bicyclischen Strukturelements sind in WO 9906049, WO 9905107, WO 9814192, WO 9724124, WO 9724122 und WO 9626190 beschrieben.

EP 540 334 und WO 9308174 beschreiben bicyclische Antagonisten des $\alpha_{IIB}\beta_3$ -Integrinrezeptors.

- 15 WO 9407488 A1 beschreibt Verbindungen mit bicyclischem Molekülgerüst, die die Freigabe des Wachstumshormons beschleunigen.

- 20 ferner sind Vasopressin-Antagonisten mit bicyclischem Molekülgerüst in den Schriften EP 620216, WO 9534540, WO 9408582, WO 9802432, WO 9420473, JP 09221476 A1, JP 11060488 A1, WO 9404525, JP 04321669 A1, WO 9722591, sowie in Matsuhisa et al., Chem. Pharm. Bull. 1999, 47, 3, 329-339 beschrieben.

- Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Integrinrezeptorliganden mit vorteilhaften Eigenschaften zur Verfügung zu stellen.

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von Verbindungen der Formel I

30

B-G-L

I

als Liganden von Integrinrezeptoren,

wobei B, G und L folgende Bedeutung haben:

35

L ein Strukturelement der Formel I_L

-U-T

I_L

40

wobei

T eine Gruppe COOH, ein zu COOH hydrolysierbarer Rest oder ein zu COOH bioisosterer Rest und

45

-U- $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$, $-CR_L^1=CR_L^2-$, Ethinylen oder $=CR_L^1-$ bedeuten, wobei

a 0 oder 1,

b 0, 1 oder 2

5

X_L $CR_L^3R_L^4$, NR_L^5 , Sauerstoff oder Schwefel,

R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 , R_L^4

10

unabhängig voneinander Wasserstoff, -T, -OH,
- $NR_L^6R_L^7$, -CO-NH₂, einen Halogenrest, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, -CO-NH(C_1 - C_6 -Alkyl), -CO-N(C_1 - C_6 -Alkyl)₂ oder C_1 - C_4 -Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Rest C_1 - C_2 -Alkylen-T, C_2 -Alkenylen-T oder C_2 -Alkinylen-T, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R_L^1 und R_L^2 oder R_L^3 und R_L^4 oder gegebenenfalls R_L^1 und R_L^3 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten 3 bis 7 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

15

20

25

R_L^5 , R_L^6 , R_L^7
unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, CO-O- C_1 - C_6 -Alkyl-, SO₂- C_1 - C_6 -Alkyl- oder CO- C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen, gegebenenfalls substituierten CO-O-Alkylen-Aryl-, SO₂-Aryl-, CO-Aryl-, SO₂-Alkylen-Aryl- oder CO-Alkylen-Arylrest,

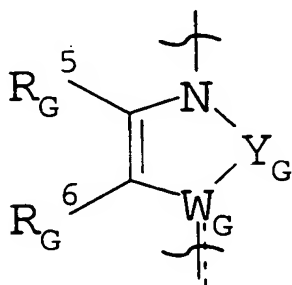
30

bedeuten:

35

G ein Strukturelement der Formel I_G

40

I_G

45

wobei

das Strukturelement B über den Ringstickstoff und das Strukturelement L über W_G an das Strukturelement G gebunden ist,

Y_G CO, CS, $C=NR_G^2$ oder $CR_G^3R_G^4$,

5

R_G^2 Wasserstoff, eine Hydroxy-Gruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder -O- C_3 - C_7 -Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten

10

Aryl-, -O-Aryl, Arylalkyl- oder -O-Alkylen-Arylrest,

R_G^3 , R_G^4

unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxyrest oder beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen ein cyclisches Acetal -O-CH₂-CH₂-O- oder -O-CH₂-O- oder beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkylrest,

15

20

R_G^5 und R_G^6

unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder beide Reste R_G^5 und R_G^6 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

25

30

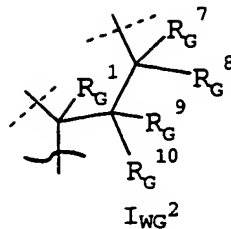
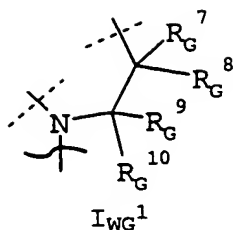
W_G ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln I_{WG}^1 bis I_{WG}^4 ,

35

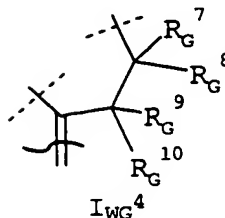
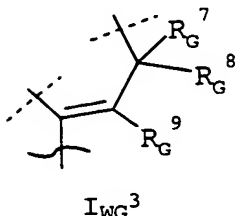
40

45

5



10



15

20

R_G^1 Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-Gruppe oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxyrest,

25

$R_G^7, R_G^8, R_G^9, R_G^{10}$

30

unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Heterocycloalkyl- oder C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Heterocycloalkenylrest, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten Rest C_1 - C_4 -Alkylen- OR_G^{11} , C_1 - C_4 -Alkylen- $CO-OR_G^{11}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $CO-R_G^{11}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $SO_2-NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $CO-NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $O-CO-NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $NR_G^{12}R_G^{13}$ oder C_1 - C_4 -Alkylen- SR_G^{11} , C_1 - C_4 -Alkylen- $SO-R_G^{11}$, einen Rest - $S-R_G^{11}$, - $O-R_G^{11}$, - $SO-R_G^{11}$, - $SO_2-R_G^{11}$, - $CO-OR_G^{11}$, - $O-CO-R_G^{11}$, - $O-CO-NR_G^{12}R_G^{13}$, - $SO_2-NR_G^{12}R_G^{13}$, - $CO-NR_G^{12}R_G^{13}$, - $NR_G^{12}R_G^{13}$ oder $CO-R_G^{11}$, einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_3 - C_7 -Heterocycloalkyl-, C_3 - C_7 -Heterocycloalkenyl-, Aryl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkylrest oder jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R_G^7 und R_G^9 oder R_G^8 und R_G^{10} oder R_G^7 und R_G^8 oder R_G^9 und R_G^{10} zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, 3 bis 7 gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus der bis zu 3 Heteroatome ausgewählt aus

45

der Gruppe O, N, S und bis zu zwei Doppelbindungen enthalten kann,

5 R_G^{11} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_8 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl-, C_1 - C_5 -Alkylen- C_1 - C_4 -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-,
10 C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest,

R_G^{12} , R_G^{13}
15 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_8 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl-, C_1 - C_5 -Alkylen- C_1 - C_4 -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-,
20 Hetaryl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, oder einen Rest $-SO_2-R_G^{11}$, $-CO-OR_G^{11}$, $-CO-NRG^{11}RG^{11*}$ oder
25 $-CO-R_G^{11}$ und

R_G^{11*} einen von R_G^{11} unabhängigen Rest R_G^{11}

bedeuten,

30 B ein Strukturelement, enthaltend mindestens ein Atom das unter physiologischen Bedingungen als Wasserstoff-Akzeptor Wasserstoffbrücken ausbilden kann, wobei mindestens ein Wasserstoff-Akzeptor-Atom entlang des kürzestmöglichen Weges entlang des Strukturelementgerüsts einen Abstand von 5 bis 14 Atombindungen zu Strukturelement G aufweist,
35

sowie die physiologisch verträglichen Salze, Prodrugs und die
40 enantiomerenreinen oder diastereomerenreinen und tautomeren Formen.

In Strukturelement L wird unter T eine Gruppe $COOH$, ein zu $COOH$ hydrolysierbarer Rest oder ein zu $COOH$ bioisosterer Rest verstanden.
45

Unter einem zu COOH hydrolisierbaren Rest wird ein Rest verstanden, der nach Hydrolyse in eine Gruppe COOH übergeht.

Beispielhaft sei für einen zu COOH hydrolisierbaren Rest T die 5 Gruppe



10 erwähnt, in der R^1 die folgende Bedeutung hat:

- 15 a) OM, wobei M ein Metallkation, wie ein Alkalimetallkation, wie Lithium, Natrium, Kalium, das Äquivalent eines Erdalkalimetallkations, wie Calcium, Magnesium und Barium oder ein umweltverträgliches organisches Ammoniumion wie beispielsweise primäres, sekundäres, tertiäres oder quartäres C_1 - C_4 -Alkylammonium oder Ammoniumion sein kann, wie beispielsweise ONa , OK oder OLi .
- 20 b) ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls mit Halogen substituierter C_1 - C_8 -Alkoxyrest, wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy, 1,1-Dimethylethoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, 1-Methylethoxy, Pentoxy, Hexoxy, Heptoxy, 25 Octoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy, 1-Fluorethoxy, 2-Fluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder Pentafluorethoxy
- 30 c) ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls mit Halogen substituierten C_1 - C_4 -Alkylthioest wie Methylthio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio, Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio oder 1,1-Dimethylethylthioest
- 35 d) ein gegebenenfalls substituierter -O-Alkylen-Arylrest, wie beispielsweise -O-Benzyl
- 40 e) R^1 ferner ein Rest $-(\text{O})_m-\text{N}(\text{R}^{18})(\text{R}^{19})$, in dem m für 0 oder 1 steht und R^{18} und R^{19} , die gleich oder unterschiedlich sein können, die folgende Bedeutung haben:
- Wasserstoff,
- 45 einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten

C₁-C₆-Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 5 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl oder 1-Ethyl-2-methylpropyl oder die entsprechenden substituierten 10 Reste, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder i-Butyl,

C₂-C₆-Alkenylrest, wie beispielsweise Vinyl, 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 15 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 20 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 25 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl und 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, insbesondere 2-Propenyl, 2-Butenyl, 30 3-Methyl-2-butenyl oder 3-Methyl-2-pentenyl oder die entsprechenden substituierten Reste,

C₂-C₆-Alkynylrest, wie beispielsweise Ethinyl, 2-Propinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl, 2-Pentinyl, 35 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 1-Methyl-3-butinyl, 2-Methyl-3-butinyl, 1-Methyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-2-propinyl, 1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 40 1-Methyl-3-pentinyl, 1-Methyl-4-pentinyl, 2-Methyl-3-pentinyl, 2-Methyl-4-pentinyl, 3-Methyl-4-pentinyl, 4-Methyl-2-pentinyl, 1,1-Dimethyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-3-butinyl, 1,2-Dimethyl-3-butinyl, 2,2-Dimethyl-3-butinyl, 1-Ethyl-2-butinyl, 1-Ethyl-3-butinyl, 2-Ethyl-3-butinyl 45 und 1-Ethyl-1-methyl-2-propinyl, vorzugsweise 2-Propinyl,

2-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl oder 1-Methyl-2-butinyl
oder die entsprechenden substituierten Reste,

- 5 C₃-C₈-Cycloalkyl, wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, Cyclooctyl oder die entsprechenden substituierten Reste,

- 10 oder einen Phenylrest, gegebenenfalls ein- oder mehrfach, beispielsweise ein- bis dreifach substituiert durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio wie beispielsweise 2-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Nitrophenyl, 4-Cyanophenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Trifluorethoxyphenyl, 2-Methylthiophenyl, 15 2,4-Dichlorphenyl, 2-Methoxy-3-methylphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 2-Nitro-5-cyanophenyl, 2,6-Difluorphenyl,

- 20 oder R³ und R³ bilden gemeinsam eine zu einem Cyclus geschlossene, gegebenenfalls substituierte, z.B. durch C₁-C₄-Alkyl substituierte C₄-C₇-Alkylenkette, die ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, enthalten kann wie beispielsweise -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -CH₂-S-(CH₂)₃-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-, -NH-(CH₂)₃-, -CH₂-NH-(CH₂)₂-, 25 -CH₂-CH=CH-CH₂-, ~~-CH=CH-(CH₂)₃-, -CO-(CH₂)₂-CO- oder -CO-(CH₂)₃-CO-~~.

- Unter einem zu COOH bioisosteren Rest werden Reste verstanden, die in Wirkstoffen die Funktion einer Gruppe COOH durch äquivalente 30 lente Bindungsdonor/Akzeptorfähigkeiten oder durch äquivalente Ladungsverteilung ersetzen können.

- Beispielhaft seien als zu -COOH bioisostere Reste die Reste, wie in "The Practice of Medicinal Chemistry, Editor: C.G. Wermuth, 35 Academic Press 1996, Seite 125 und 216 beschrieben genannt, insbesondere die Reste -P=O(OH)₂, -SO₃H, Tetrazol oder Acylsulfonamide.

- Bevorzugte Reste T sind -COOH, -CO-O-C₁-C₈-Alkyl oder -CO-O- 40 Benzyl.

- Der Rest -U- in Strukturelement L stellt einen Spacer, ausgewählt aus der Gruppe -(X_L)_a-(CR_L¹R_L²)_b-, -CR_L¹=CR_L²-, Ethynilen oder =CR_L¹- dar. Im Fall des Restes =CR_L¹- ist das Strukturelement L 45 mit dem Strukturelement G über eine Doppelbindung verknüpft.

X_L bedeutet einen Rest $CR_L^3R_L^4$, NR_L^5 , Sauerstoff oder Schwefel.

Bevorzugte Reste -U- sind die Reste $-CR_L^1=CR_L^2-$, Ethinylen oder $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$, wobei X_L vorzugsweise $CR_L^3R_L^4$ ($a = 0$ oder 1) oder Sauerstoff ($a = 1$) bedeutet.

Besonders bevorzugte Reste -U- sind die Reste $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$, wobei X_L vorzugsweise $CR_L^3R_L^4$ ($a = 0$ oder 1) oder Sauerstoff ($a = 1$) bedeutet.

10

Unter einem Halogenrest wird unter R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 oder R_L^4 in Strukturelement L beispielsweise F, Cl, Br oder I, vorzugsweise F verstanden.

- 15 Unter einem verzweigten oder unverzweigten C_1 - C_6 -Alkylrest werden unter R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 oder R_L^4 in Strukturelement L beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl oder 1-Ethyl-2-methylpropyl, vorzugsweise verzweigte oder unverzweigte
- 25 C_1 - C_4 -Alkylreste wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl oder 1,1-Dimethylethyl, besonders bevorzugt Methyl verstanden.

- Unter einem verzweigten oder unverzweigten C_2 - C_6 -Alkenylrest werden unter R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 oder R_L^4 in Strukturelement L beispielsweise Vinyl, 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl und 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, insbesondere

2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl oder 3-Methyl-2-pentenyl verstanden.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten C₂-C₆-Alkinylrest werden unter R_L¹, R_L², R_L³ oder R_L⁴ in Strukturelement L beispielsweise Ethinyl, 2-Propinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 1-Methyl-3-butinyl, 2-Methyl-3-butinyl, 1-Methyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-2-propinyl, 1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-3-pentinyl, 1-Methyl-4-pentinyl, 2-Methyl-3-pentinyl, 2-Methyl-4-pentinyl, 3-Methyl-4-pentinyl, 4-Methyl-2-pentinyl, 1,1-Dimethyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-3-butinyl, 1,2-Dimethyl-3-butinyl, 2,2-Dimethyl-3-butinyl, 1-Ethyl-2-butinyl, 1-Ethyl-3-butinyl, 2-Ethyl-3-butinyl und 1-Ethyl-1-methyl-2-propinyl, vorzugsweise Ethinyl, 2-Propinyl, 2-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl oder 1-Methyl-2-butinyl verstanden.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten C₃-C₇-Cycloalkylrest werden unter R_L¹, R_L², R_L³ oder R_L⁴ in Strukturelement L beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl verstanden.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten C₁-C₄-Alkoxyrest werden unter R_L¹, R_L², R_L³ oder R_L⁴ in Strukturelement L beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy oder 1,1-Dimethylethoxy verstanden.

Die Reste -CO-NH(C₁-C₆-Alkyl), -CO-N(C₁-C₆-Alkyl)₂ stellen sekundäre bzw. tertiäre Amide dar und setzen sich aus der Amidbindung und den entsprechenden C₁-C₆-Alkylresten wie vorstehend für R_L¹, R_L², R_L³ oder R_L⁴ beschrieben zusammen.

Die Reste R_L¹, R_L², R_L³ oder R_L⁴ können weiterhin einen Rest

C₁-C₂-Alkylen-T, wie beispielsweise Methylen-T oder Ethylen-T, C₂-Alkenylen-T, wie beispielsweise Ethenylen-T oder C₂-Alkinylen-T, wie beispielsweise Ethinylen-T,

einen Arylrest, wie beispielsweise Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl oder

einen Arylalkylrest, wie beispielsweise Benzyl oder Ethylenphenyl (Homobenzyl)

darstellen, wobei die Reste gegebenenfalls substituiert sein können.

Ferner können jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R_L^1 und R_L^2 oder R_L^3 und R_L^4 oder gegebenenfalls R_L^1 und R_L^3 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten 3 bis 7 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen.

10

Alle Reste für R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 oder R_L^4 können gegebenenfalls substituiert sein. Für die Reste R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 oder R_L^4 und alle weiteren, nachstehenden substituierten Reste der Beschreibung kommen, wenn die Substituenten nicht näher spezifiziert sind, unabhängig von-

15 einander bis zu 5 Substituenten, beispielsweise ausgewählt aus der folgenden Gruppe in Frage:

$-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten

20 C_1 - C_4 -Alkyl-, wie beispielsweise Methyl, CF_3 , C_2F_5 oder CH_2F , $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_1$ - C_4 -Alkyl-, C_3 - C_6 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_1 - C_4 -Thioalkyl-, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_1$ - C_4 -Alkyl-, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COO}-\text{C}_1$ - C_4 -Alkyl-, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_1$ - C_4 -Alkyl-, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_1$ - C_4 -Alkyl-, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_1$ - C_4 -Alkyl-, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_1$ - C_4 -Alkyl-, $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$, $-\text{NH}-\text{C}_1$ - C_4 -Alkyl-, oder

25 ~~$-\text{SO}_2-\text{C}_1$ - C_4 -Alkylrest~~, wie beispielsweise ~~$-\text{SO}_2-\text{CF}_3$~~ , einen gegebenenfalls substituierten $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Aryl}$ -, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{Aryl}$ -, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{Aryl}$ -, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{Alkylen-Aryl}$ -, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Aryl}$ -, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{Aryl}$ -, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{Benzyl}$ -, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Benzyl}$ - oder $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{Benzylrest}$, einen gegebenenfalls substituierten Rest $-\text{SO}_2-\text{NR}^2\text{R}^3$ oder $-\text{CO}-\text{NR}^2\text{R}^3$ wobei

30 die Reste R^2 und R^3 unabhängig voneinander die Bedeutung wie nachstehend R_L^5 haben können oder beide Reste R^2 und R^3 zusammen einen 3 bis 6 gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu drei weitere verschiedene oder gleiche

35 Heteroatome O, N, S enthalten kann, und gegebenenfalls zwei an diesem Heterocyclus substituierte Reste zusammen einen anelierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann darstellen und der

40 Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes Cyclus ankondensiert sein kann.

Wenn nicht näher spezifiziert, können bei allen endständig gebundenen, substituierten Hetarylresten der Beschreibung zwei Substituenten einen anelierten 5- bis 7 gliedrigen, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus bilden.

5

Bevorzugte Reste R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 oder R_L^4 sind unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, oder C_3 - C_7 -Cycloalkylrest oder der Rest $-NR_L^6R_L^7$.

10

Besonders bevorzugte Reste R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 oder R_L^4 sind unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C_1 - C_4 -Alkylrest, vorzugsweise Methyl.

15

Die Reste R_L^5 , R_L^6 , R_L^7 in Strukturelement L bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten

20 C_1 - C_6 -Alkylrest, beispielsweise wie vorstehend für R_L^1 beschrieben,

C_3 - C_7 -Cycloalkylrest, beispielsweise wie vorstehend für R_L^1 beschrieben,

25

$CO-O-C_1-C_6$ -Alkyl-, $SO_2-C_1-C_6$ -Alkyl- oder $CO-C_1-C_6$ -Alkylrest, der sich aus der Gruppe $CO-O$, SO_2 oder CO und beispielsweise aus den vorstehend für R_L^1 beschriebenen C_1 - C_6 -Alkylresten zusammensetzt,

30 oder einen, gegebenenfalls substituierten $CO-O$ -Alkylen-Aryl-, SO_2 -Aryl-, SO_2 -Alkylen-Aryl- oder CO -Alkylen-Arylrest, der sich aus der Gruppe $CO-O$, SO_2 , oder CO und beispielsweise aus den vorstehend für R_L^1 beschriebenen Aryl- oder Arylalkylresten zusammensetzt.

35

Bevorzugte Reste für R_L^6 in Strukturelement L sind Wasserstoff, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C_1 - C_4 -Alkyl-, $CO-O-C_1-C_4$ -Alkyl-, $CO-C_1-C_4$ -Alkyl- oder $SO_2-C_1-C_4$ -Alkylrest oder ein gegebenenfalls substituierter $CO-O$ -Benzyl-,

40 SO_2 -Aryl-, SO_2 -Alkylen-Aryl- oder CO -Arylrest.

Bevorzugte Reste für R_L^7 in Strukturelement L sind Wasserstoff oder ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C_1 - C_4 -Alkylrest.

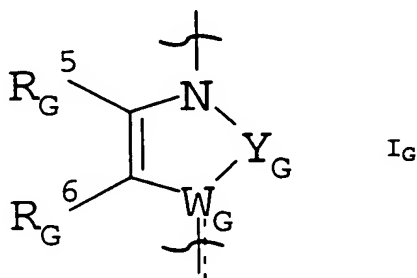
45

Bevorzugte Strukturelemente L setzen sich aus den bevorzugten Resten des Strukturelementes zusammen.

Besonders bevorzugte Strukturelemente L setzen sich aus den besonders bevorzugten Resten des Strukturelementes zusammen.

G stellt ein Strukturelement der Formel I_G dar,

10



15

wobei das Strukturelement B über den Ringstickstoff und das Strukturelement L über W_G in das Strukturelement G. gegebenenfalls über eine Doppelbindung gebunden ist.

20

Y_G in Strukturelement G bedeutet CO, CS, C=NR_G² oder CR_G³R_G⁴, vorzugsweise CO, C=NR_G² oder CR_G³R_G⁴, besonders bevorzugt CO oder CR_G³R_G⁴.

25 ~~R_G² in Strukturelement G bedeutet Wasserstoff, eine Hydroxy-~~ Gruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy- oder C₃-C₇-Cycloalkylrest, beispielsweise wie jeweils vorstehend für R_L¹ beschrieben,

30 einen gegebenenfalls substituierten -O-C₃-C₇-Cycloalkylrest, der sich aus einer Ethergruppe und beispielsweise aus dem vorstehend für R_L¹ beschriebenen C₃-C₇-Cycloalkylrest zusammensetzt,

einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest,
35 beispielsweise wie jeweils vorstehend für R_L¹ beschrieben oder

einen gegebenenfalls substituierten -O-Aryl oder -O-Alkylen-Arylrest, der sich aus einer Gruppe -O- und beispielsweise aus den vorstehend für R_L¹ beschriebenen Aryl- bzw. Arylalkylresten

40 zusammensetzt.

Unter verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkynyl- oder C₁-C₄-Alkoxyresten werden für R_G³ oder R_G⁴ in Strukturelement G unabhängig

45 voneinander, beispielsweise die entsprechenden jeweils vorstehend für R_L¹ beschriebenen Reste verstanden.

Ferner können beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen ein cyclisches Acetal, wie beispielsweise $-O-CH_2-CH_2-O-$ oder $-O-CH_2-O-$ bilden.

Weiterhin können beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkylrest bilden.

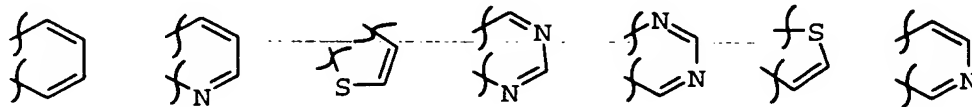
Bevorzugte Reste für R_G^3 oder R_G^4 sind unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl oder C_1-C_4 -Alkoxy.

Unter verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl- oder C_1-C_4 -Alkoxyresten und gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylresten werden für R_G^5 und R_G^6 in Strukturelement G unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden jeweils vorstehend für R_L^1 beschriebenen Reste verstanden.

Ferner können beide Reste R_G^5 und R_G^6 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, anellierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, bilden.

Bevorzugte Reste für R_G^5 und R_G^6 sind unabhängig voneinander Wasserstoff oder gegebenenfalls substituierte Arylreste, vorzugsweise Phenyl- oder Arylalkylreste, vorzugsweise Benzyl sowie jeweils beide Reste R_G^5 und R_G^6 zusammen ein, gegebenenfalls substituiertes, anelliertes, ungesättigtes oder aromatisches 3- bis 10-gliedriger Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann.

Bei besonders bevorzugten Resten für R_G^5 und R_G^6 bilden beide Reste R_G^5 und R_G^6 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, anellierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, beispielsweise ausgewählt aus einer der folgenden zweifach gebundenen Strukturformeln:



insbesondere ausgewählt aus einer der folgenden, zweifach gebundenen Strukturformeln:

5



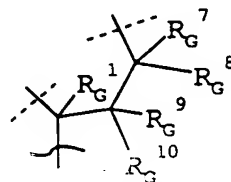
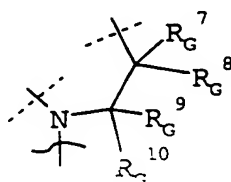
Als Substituenten dieser anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclen oder Heterocyclen die R_G^5 und R_G^6 zusammen bilden können, kommen insbesondere Substituenten wie vorstehend allgemein beschrieben in Frage.

Besonders bevorzugte Substituenten dieser anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclen oder Heterocyclen die R_G^5 und R_G^6 zusammen bilden können, sind unabhängig voneinander bis zu vier Substituenten ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

Hydroxy, -CN, F oder Cl oder ein verzweigtes oder unverzweigtes, gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_4 -Alkoxy- oder C_1 - C_4 -Alkylrest, wie beispielsweise Methoxy, Methyl, CF_3 , C_2F_5 oder CH_2F .

W_G stellt ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln I_{WG}^1 bis I_{WG}^4 dar, wobei die gestrichelten Linien die Atombindungen innerhalb des Strukturelements G schneiden und das mit R_G^7 und R_G^8 substituierte Kohlenstoffatom an Y_G gebunden ist.

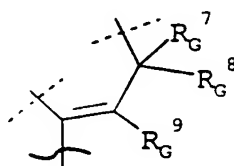
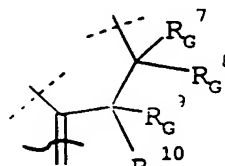
30



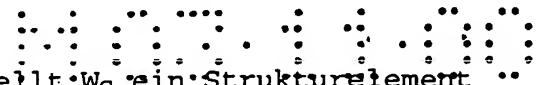
35

 I_{WG}^1 I_{WG}^2

40

 I_{WG}^3  I_{WG}^4

45



In einer bevorzugten Ausführungsform stellt W_G ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln I_{WG}^2 und I_{WG}^3 , insbesondere das Strukturelement der Formel I_{WG}^2 dar.

- 5 R_G^1 in Strukturelement W_G bedeutet Wasserstoff, Halogen, wie beispielsweise, Cl, F, Br oder I, eine Hydroxy-Gruppe oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkyl-, oder C_1 - C_4 -Alkoxyrest beispielsweise wie jeweils vorstehend für R_L^1 beschrieben.

10

Besonders bevorzugte Reste für R_G^1 sind Wasserstoff, Methoxy oder Hydroxy.

- 15 R_G^7 , R_G^8 , R_G^9 und R_G^{10} in Strukturelement G bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, CN, Halogen, wie beispielsweise F, Cl, Br, I, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten

C_1 - C_6 -Alkylrest, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes

- 20 Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 25 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl oder 1-Ethyl-2-methylpropyl,

- 30 C_2 - C_6 -Alkenylrest, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Vinyl, 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 35 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 40 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl oder 45 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl,

C₂-C₆-Alkynylrest, wie beispielsweise gegebenenfalls substituier-
tes Ethinyl, 2-Propinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Methyl-2-propi-
nyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 1-Methyl-3-butinyl,
2-Methyl-3-butinyl, 1-Methyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-2-propinyl,
5 1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl,
1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-3-pentinyl,
1-Methyl-4-pentinyl, 2-Methyl-3-pentinyl, 2-Methyl-4-pentinyl,
3-Methyl-4-pentinyl, 4-Methyl-2-pentinyl, 1,1-Dimethyl-2-butinyl,
1,1-Dimethyl-3-butinyl, 1,2-Dimethyl-3-butinyl, 2,2-Dime-
10 thyl-3-butinyl, 1-Ethyl-2-butinyl, 1-Ethyl-3-butinyl,
2-Ethyl-3-butinyl oder 1-Ethyl-1-methyl-2-propinyl,

einen gegebenenfalls substituierten

15 C₃-C₇-Cycloalkylrest, wie beispielsweise gegebenenfalls substi-
tuiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder
Cycloheptyl,

C₃-C₇-Heterocycloalkylrest, wie beispielsweise gegebenenfalls sub-
20 stituiertes Aziridinyl, Diaziridinyl, Oxiranyl, Oxaziridinyl,
Oxetanyl, Thiiranyl, Thietanyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Mor-
pholinyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydropyranlyl,
1,4-Dioxanyl, Hexahydroazepinyl, Oxepanyl, 1,2-Oxathiolanyl oder
Oxazolidinyl,

25 C₃-C₇-Heterocycloalkenylrest, wie beispielsweise gegebenenfalls
substituiertes Azirinyl, Diazirinyl, Thiirenyl, Thietyl, Pyrroli-
nyle, Oxazolinyle, Azepinyl, Oxepinyl, α -Pyranyl, β -Pyranyl, γ -Py-
ranyl, Dihydropyranylen, 2,5-Dihydro-pyrrolinyl oder 4,5-Dihydro-
30 oxazolyl,

einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituier-
ten C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkylrest, der sich beispielsweise
aus verzweigten oder unverzweigten C₁-C₄-Alkylenresten wie bei-
35 spielsweise Methylen, Ethylen, Propylen, n-Butylen, iso-Butylen
oder t-Butylen und beispielsweise den vorstehend erwähnten C₃-C₇-
Cycloalkylresten zusammensetzt,

einen verzweigten oder unverzweigten gegebenenfalls substituier-
40 ten C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Heterocycloalkyl- oder C₁-C₄-Alky-
len-C₃-C₇-Heterocycloalkenylrest, die sich aus gegebenenfalls sub-
stituierten C₁-C₄-Alkylen-Resten, wie beispielsweise Methylen,
Ethylen, Propylen, n-Butylen, iso-Butylen oder t-Butylen und bei-
spielsweise den vorstehend erwähnten C₃-C₇-Heterocycloalkyl- oder
45 C₃-C₇-Heterocycloalkenylresten zusammensetzen, wobei die Reste be-
vorzugt sind, die im cyclischen Teil ein oder zwei Heteroatome

ausgewählt aus der Gruppe N, O oder S und bis zu zwei Doppelbindungen enthalten,

einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten Rest C_1-C_4 -Alkylen- $O-R_G^{11}$, C_1-C_4 -Alkylen- $CO-OR_G^{11}$, C_1-C_4 -Alkylen- $O-CO-R_G^{11}$, C_1-C_4 -Alkylen- $CO-R_G^{11}$, C_1-C_4 -Alkylen- $SO_2-NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1-C_4 -Alkylen- $CO-NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1-C_4 -Alkylen- $O-CO-NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1-C_4 -Alkylen- $NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1-C_4 -Alkylen- SR_G^{11} oder C_1-C_4 -Alkylen- $SO-R_G^{11}$, die sich aus verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_4 -Alkylen-Resten, wie beispielsweise Methylen, Ethylen, Propylen, n-Butylen, Iso-Butylen oder t-Butylen, den entsprechenden Gruppen -O-, -CO-, -S-, -N und den nachstehend beschriebenen, endständigen Resten R_G^{11} , R_G^{12} und R_G^{13} zusammensetzen,

15 einen gegebenenfalls substituierten

Arylrest, vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl,

20 Arylalkylrest, vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Benzyl oder Ethylenphenyl (Homobenzyl),

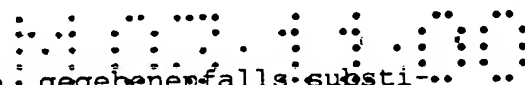
Hetarylrest, vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, 6-Pyrimidyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 5-Pyrazolyl, 3-Isotiazolyl, 4-Isotiazolyl, 5-Isotiazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl, 5-Pyridazinyl, 6-Pyridazinyl, 3-Isoxazolyl, 4-Isoxazolyl, 5-Isoxazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl oder Triazinyl oder deren anellierten Derivate wie beispielsweise Indazolyl, Indolyl, Benzothienophenyl, Benzofuranyl, Indolinyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzoxazolyl, Chinolinyl oder Isochinolinyl,

35 Hetarylalkylrest, vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes - CH_2 -2-Pyridyl, - CH_2 -3-Pyridyl, - CH_2 -4-Pyridyl, - CH_2 -2-Thienyl, - CH_2 -3-Thienyl, - CH_2 -2-Thiazolyl, - CH_2 -4-Thiazolyl, - CH_2 -5-Thiazolyl, - CH_2 -CH₂-2-Pyridyl, - CH_2 -CH₂-3-Pyridyl, - CH_2 -CH₂-4-Pyridyl, - CH_2 -CH₂-2-Thienyl, - CH_2 -CH₂-3-Thienyl, - CH_2 -CH₂-2-Thiazolyl, - CH_2 -CH₂-4-Thiazolyl oder - CH_2 -CH₂-5-Thiazolyl oder

einen Rest - $S-R_G^{11}$, - $O-R_G^{11}$, - $SO-R_G^{11}$, - $SO_2-R_G^{11}$, - $CO-OR_G^{11}$, - $O-CO-R_G^{11}$, - $O-CO-NR_G^{12}R_G^{13}$, - $SO_2-NR_G^{12}R_G^{13}$, - $CO-NR_G^{12}R_G^{13}$, - $NR_G^{12}R_G^{13}$,
45 $CO-R_G^{11}$.

Ferner können jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R_G^7 und R_G^8 oder R_G^8 und R_G^{10} oder R_G^7 und R_G^8 oder R_G^9 und R_G^{10} zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, 3 bis 7 gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus der bis zu 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N, S und bis zu zwei Doppelbindungen enthalten kann, bilden.

- Bevorzugte Reste für R_G^7 , R_G^8 , R_G^9 und R_G^{10} im Strukturelement G sind unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, -CN, Halogen, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Heterocycloalkyl- oder C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Heterocycloalkenylrest, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituiertes Rest C_1 - C_4 -Alkylen- OR_G^{11} , C_1 - C_4 -Alkylen-CO- OR_G^{11} , C_1 - C_4 -Alkylen-O-CO- R_G^{11} , C_1 - C_4 -Alkylen-CO- R_G^{11} , C_1 - C_4 -Alkylen-SO₂- $NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1 - C_4 -Alkylen-CO- $NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1 - C_4 -Alkylen-O-CO- $NR_G^{12}R_G^{13}$, C_1 - C_4 -Alkylen- $NR_G^{12}R_G^{13}$ oder C_1 - C_4 -Alkylen- OR_G^{11} , C_1 - C_4 -Alkylen-SO- R_G^{11} , ein Rest - R_G^{11} , -O- R_G^{11} , -SO- R_G^{11} , -SO₂- R_G^{11} , -CO- OR_G^{11} , -O-CO- R_G^{11} , -O-CO- $NR_G^{12}R_G^{13}$, -SO₂- $NR_G^{12}R_G^{13}$, -CO- $NR_G^{12}R_G^{13}$, - $NR_G^{12}R_G^{13}$ oder CO- R_G^{11} , ein gegebenenfalls substituiertes C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_3 - C_7 -Heterocycloalkyl-, C_3 - C_7 -Heterocycloalkenyl-, Aryl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkylrest, wie jeweils vorstehend beschrieben.
- 25 ~~Besonders bevorzugte Reste für R_G^7 , R_G^8 , R_G^9 und R_G^{10} im Strukturelement G sind unabhängig voneinander Wasserstoff, F oder ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_4 -Alkylrest, wie vorstehend beschrieben.~~
- 30 Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_8 -Alkylrest werden für R_G^{11} , R_G^{12} und R_G^{13} unabhängig voneinander beispielsweise die vorstehend für R_{G1} erwähnten C_1 - C_5 -Alkylreste verstanden, zuzüglich der Reste Heptyl und Octyl.
- 35 ~~Bevorzugte Substituenten der verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_8 -Alkylreste sind für R_G^{11} , R_G^{12} und R_G^{13} unabhängig voneinander die Reste Halogen, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, -CN, -COOH und -CO-O- C_1 - C_4 -Alkyl.~~
- 40 Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl- oder C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkylrest, einem gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest werden für R_G^{11} , R_G^{12} und R_G^{13} unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_G^1 erwähnten Reste verstanden.
- 45



Bevorzugte, verzweigte oder unverzweigte, gegebenenfalls substituierte $-C_1-C_5$ -Alkylen- $-C_1-C_4$ -Alkoxy-Reste für R_G^{11} , R_G^{12} und R_G^{13} sind unabhängig voneinander Methoxymethylen, Ethoxymethylen, t-Butoxymethylen, Methoxyethylen oder Ethoxyethylen.

5

Bevorzugte, verzweigte oder unverzweigte, gegebenenfalls substituierte mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenreste für R_G^{11} , R_G^{12} und R_G^{13} sind unabhängig voneinander verzweigte oder unverzweigte, gegebenenfalls substituierte Reste $-C_1-C_4$ -Alkylen-NH(C_1-C_4 -Alkyl), $-C_1-C_4$ -Alkylen-N(C_1-C_4 -Alkyl) $_2$ bzw. $-C_1-C_4$ -Alkylen-NH-CO- C_1-C_4 -Alkyl.

10

Bevorzugte gegebenenfalls substituierte Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, C_1-C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl- oder C_1-C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenylreste für R_G^{11} , R_G^{12} und R_G^{13} sind unabhängig voneinander die vorstehend für R_G^1 beschriebenen C_3-C_7 -Heterocycloalkyl-, C_3-C_7 -Heterocycloalkenyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Heterocycloalkyl- oder C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Heterocycloalkenylreste.

15

20 Besonders bevorzugte, gegebenenfalls substituierte Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, C_1-C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl- oder C_1-C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenylreste für R_G^{11} , R_G^{12} und R_G^{13} sind unabhängig voneinander die vorstehend für R_G^1 beschriebenen C_3-C_7 -Heterocycloalkyl-, C_3-C_7 -Heterocycloalkenyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Heterocycloalkyl- oder C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Heterocycloalkenylreste, wobei im cyclischen Teil ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe N, O oder S und bis zu zwei Doppelbindungen enthalten sind.

25

30 Ferner können R_G^{12} und R_G^{13} unabhängig voneinander einen Rest $-SO_2-R_G^{11}$, $-CO-O-R_G^{11}$, $-CO-NR_G^{11}R_G^{11*}$ oder $-CO-R_G^{11}$ bedeuten, wobei R_G^{11*} einen von R_G^{11} unabhängigen Rest R_G^{11} darstellt.

30

35 Bevorzugte Strukturelemente G setzen sich aus mindestens einem bevorzugten Rest des Strukturelements G zusammen, während die restlichen Reste breit variabel sind.

35

Besonders bevorzugte Strukturelemente G setzen sich aus den bevorzugten Resten des Strukturelements G zusammen.

40

Ganz besonders bevorzugte Strukturelemente G setzen sich aus den besonders bevorzugten Resten des Strukturelements G zusammen.

45

Unter Strukturelement B wird ein Strukturelement verstanden, enthaltend mindestens ein Atom das unter physiologischen Bedingungen als Wasserstoff-Akzeptor Wasserstoffbrücken ausbilden kann, wobei mindestens ein Wasserstoff-Akzeptor-Atom entlang des kürzestmög-

lichen Weges entlang des Strukturelementgerüsts einen Abstand von 5 bis 14 Atombindungen zu Strukturelement G aufweist. Die Ausgestaltung des Strukturgerüsts des Strukturelementes B ist weit variabel.

5

Als Atome, die unter physiologischen Bedingungen als Wasserstoff-Akzeptoren Wasserstoffbrücken ausbilden können, kommen beispielsweise Atome mit Lewisbaseneigenschaften in Frage, wie beispielsweise die Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel.

10

Unter physiologischen Bedingungen wird ein pH-Wert verstanden, der an dem Ort in einem Organismus herrscht, an dem die Liganden mit den Rezeptoren in Wechselwirkung treten. Im vorliegenden Fall weisen die physiologischen Bedingungen einen pH-Wert von bei-

15 spielsweise 5 bis 9 auf.

In einer bevorzugten Ausführungsform bedeutet das Strukturelement B ein Strukturelement der Formel I_B

20

A-E-

I_B

bedeutet, wobei A und E folgende Bedeutung haben:

A ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe:

25

ein 4- bis 8-gliedriger monocyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Kohlenwasserstoff, der bis zu 4 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S, enthalten kann, wobei jeweils unabhängig voneinander der gegebenenfalls enthaltene Ring-Stickstoff oder die Kohlenstoffe substituiert sein können, mit der Maßgabe daß mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S im Strukturelement A enthalten ist,

35

oder

40

ein 9- bis 14-gliedriger polycyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Kohlenwasserstoff, der bis zu 6 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N, O oder S, enthalten kann, wobei jeweils unabhängig voneinander der gegebenenfalls enthaltene Ring-Stickstoff oder die Kohlenstoffe substituiert sein können, mit der Maßgabe daß mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S im Strukturelement A enthalten ist,

45

ein Rest



5

wobei

10

Z_A^1 Sauerstoff, Schwefel oder gegebenenfalls substituiertes Stickstoff und

Z_A^2 gegebenenfalls substituierten Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel

15

bedeuten,

oder ein Rest



20

wobei

25

R_A^{18}, R_A^{19}

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_8 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl-, C_1 - C_5 -Alkylen- C_1 - C_4 -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, oder einen Rest $-SO_2-R_G^{11}$, $-CO-OR_G^{11}$, $-CO-NR_G^{11}R_G^{11*}$ oder $-CO-R_G^{11}$

30

35

--- bedeuten,

40

und

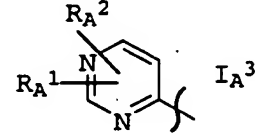
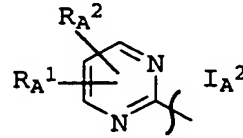
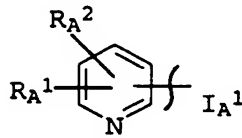
E ein Spacer-Strukturelement, das Strukturelement A mit dem Strukturelement G kovalent verbindet, wobei die Anzahl der Atombindungen entlang des kürzestmöglichen Weges entlang des Strukturelementgerüsts E 5 bis 14 beträgt.

45

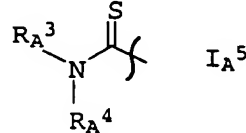
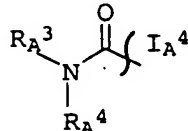
26

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform bedeutet das Strukturelement A ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln I_A¹ bis I_A¹⁸,

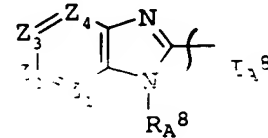
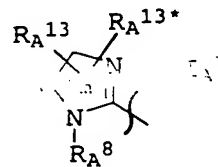
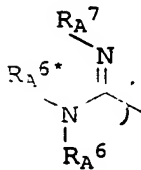
5



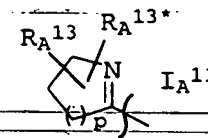
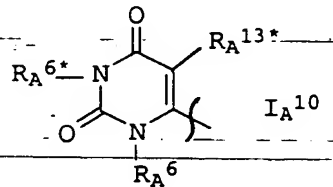
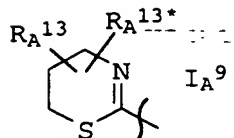
10



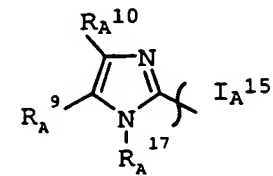
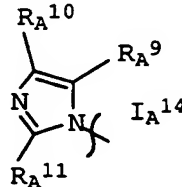
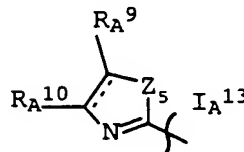
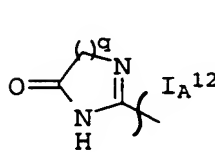
15



20

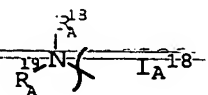
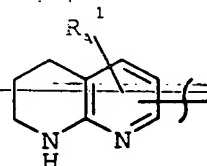
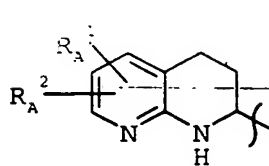


25



30

35



40

wobei

m, p, q

unabhängig voneinander 1, 2 oder 3,

45

R_A¹, R_A²

unabhängig voneinander Wasserstoff, CN, Halogen,
einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls

substituierten C₁-C₆-Alkyl- oder CO-C₁-C₆-Alkylrest oder
 einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-,
 Hetaryl-, Hetarylalkyl- oder C₃-C₇-Cycloalkylrest oder
 einen Rest CO-O-R_A¹⁴, O-R_A¹⁴, S-R_A¹⁴, NR_A¹⁵R_A¹⁶, CO-NR_A¹⁵R_A¹⁶
 oder SO₂NR_A¹⁵R_A¹⁶ oder beide Reste R_A¹ und R_A² zusammen
 einen anellierten, gegebenenfalls substituierten, 5- oder
 6-gliedrigen, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus
 oder Heterocyclus der bis zu drei Heteroatome, ausgewählt
 aus der Gruppe O, N, oder S enthalten kann,

R_A¹³, R_A^{13*}

unabhängig voneinander Wasserstoff, CN, Halogen,
 einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls
 substituierten C₁-C₆-Alkylrest oder einen gegebenenfalls
 substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C₃-C₇-Cyclo-
 alkylrest oder einen Rest CO-O-R_A¹⁴, O-R_A¹⁴, S-R_A¹⁴,
 NR_A¹⁵R_A¹⁶, SO₂-NR_A¹⁵R_A¹⁶ oder CO-NR_A¹⁵R_A¹⁶,

wobei

R_A¹⁴ Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten,
 gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, Alkylen-
 C₁-C₄-Alkoxy-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkynyl- oder
 C₁-C₆-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkylrest oder einen gege-
 benfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl-,
 Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

R_A¹⁵, R_A¹⁶,

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten
 oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten
 C₁-C₆-Alkyl-, CO-C₁-C₆-Alkyl-, SO₂-C₁-C₆-Alkyl-,
 COO-C₁-C₆-Alkyl-, CO-NH-C₁-C₆-Alkyl-, Arylalkyl-,
 COO-Alkylen-Aryl-, SO₂-Alkylen-Aryl-, CO-NH-Alkylen-
 Aryl-, CO-NH-Alkylen-Hetaryl- oder Hetarylalkylrest
 oder einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cyclo-
 alkyl-, Aryl-, CO-Aryl-, CO-NH-Aryl-, SO₂-Aryl, Heta-
 ryl, CO-NH-Hetaryl-, oder CO-Hetarylrest bedeuten, ,

R_A³, R_A⁴

unabhängig voneinander Wasserstoff, -(CH₂)_n-(X_A)_j-R_A¹²,
 oder beide Reste zusammen einen 3 bis 8 gliedrigen, ge-
 sättigten, ungesättigten oder aromatischen N-Heterocyclus
 der zusätzlich zwei weitere, gleiche oder verschiedene
 Heteroatome O, N, oder S enthalten kann, wobei der Cyclus
 gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein
 weiterer, gegebenenfalls substituierter, gesättigter,

ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert
sein kann,

wobei

5

n 0, 1, 2 oder 3,

j 0 oder 1,

10

X_A -CO-, -CO-N(R_X^1)-, -N(R_X^1)-CO-, -N(R_X^1)-CO-N(R_X^{1*})-,
-N(R_X^1)-CO-O-, -O-, -S-, -SO₂-, -SO₂-N(R_X^1)-, -SO₂-O-,
-CO-O-, -O-CO-, -O-CO-N(R_X^1)-, -N(R_X^1)- oder -
N(R_X^1)-SO₂-,

15

R_A^{12} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten,
gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkylrest, einen
gegebenenfalls mit C₁-C₄-Alkyl oder Aryl substituier-
ten C₁-C₆-Alkylrest oder C₂-C₅-Alkenylrest oder einen
mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten
substituierten, 3-6 gliedrigen, gesättigten oder un-
gesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschie-
dene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,
C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest, wobei
zwei Reste zusammen einen anellierten, gesättigten,

20

25

ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder
Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder
gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,
darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls
substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer,

30

gegebenenfalls substituierter, gesättigter, unge-
sättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert
sein kann, oder der Rest R_A^{12} bildet zusammen mit R_X^1
oder R_X^{1*} einen gesättigten oder ungesättigten C₃-C₇-
Heterocyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere
Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N

35

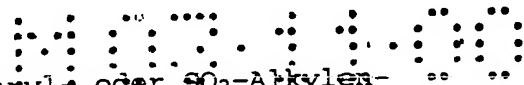
enthalten kann,

R_X^1 , R_X^{1*}

40

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten
oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten
C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxyalkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-,
C₂-C₁₂-Alkynyl-, CO-C₁-C₆-Alkyl-, CO-O-C₁-C₆-Alkyl-
oder SO₂-C₁-C₆-Alkylrest oder einen gegebenenfalls
substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl, Arylalkyl-,
CO-O-Alkylen-Aryl-, CO-Alkylen-Aryl-, CO-Aryl,

45



SO₂-Aryl-, Hetaryl, CO-Hetaryl- oder SO₂-Alkylen-
Arylrest,

- 5 R_A^6 , R_A^{6*} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkyl-, -CO-O-C₁-C₄-Alkyl-, Arylalkyl-, -CO-O-Alkylen-Aryl-, -CO-O-Allyl-, -CO-C₁-C₄-Alkyl-, -CO-Alkylen-Aryl-, C₃-C₇-Cycloalkyl- oder -CO-Allylrest oder in Struktur-
- 10 element I_A⁷ beide Reste R_A^6 und R_A^{6*} zusammen einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,
- 15 R_A^7 Wasserstoff, -OH, -CN, -CONH₂, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl- oder -O-CO-C₁-C₄-Alkylrest, oder einen gegebenenfalls
- 20 substituierten Arylalkyl-, -O-Alkylen-Aryl-, -O-CO-Aryl-, -O-CO-Alkylen-Aryl- oder -O-CO-Allylrest, oder beide Reste R_A^6 und R_A^7 zusammen einen gegebenenfalls substituierten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere
- 25 ~~verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten~~
kann,
- 30 R_A^8 Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkyl-, CO-C₁-C₄-Alkyl-, SO₂-C₁-C₄-Alkyl- oder CO-O-C₁-C₄-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, CO-Aryl-, SO₂-Aryl, CO-O-Aryl, CO-Alkylen-Aryl-, SO₂-Alkylen-Aryl-, CO-O-Alkylen-Aryl- oder Alkylen-Arylrest,
- 35 R_A^9 , R_A^{10} unabhängig voneinander Wasserstoff, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C₃-C₇-Cycloalkylrest oder einen Rest CO-O- R_A^{14} , O- R_A^{14} , S- R_A^{14} ,
- 40 $NR_A^{15}R_A^{16}$, SO₂- $NR_A^{15}R_A^{16}$ oder CO- $NR_A^{15}R_A^{16}$, oder beide Reste R_A^9 und R_A^{10} zusammen in Strukturelement I_A¹⁴ einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und
- 45

gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedene-
nen Resten substituiert ist,

- 5 R_A^{11} Wasserstoff, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C_3 - C_7 -Cycloalkylrest oder einen Rest $CO-O-R_A^{14}$, $O-R_A^{14}$, $S-R_A^{14}$, $NR_A^{15}R_A^{16}$, $SO_2-NR_A^{15}R_A^{16}$ oder $CO-NR_A^{15}R_A^{16}$,
- 10 R_A^{17} Wasserstoff oder in Strukturelement I_A^{16} beide Reste R_A^9 und R_A^{17} zusammen einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu drei verschiedene oder
- 15 gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist,
- 20 R_A^{18} , R_A^{19} unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_8 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl-, C_1 - C_5 -Alkylen- C_1 - C_4 -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-,
- 25 Hetaryl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, oder einen von R_G^{11} unabhängigen Rest $-SO_2-R_G^{11}$, $-CO-OR_G^{11}$,
- 30 $-CO-NR_G^{11}R_G^{11*}$ oder $-CO-R_G^{11}$
- Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 unabhängig voneinander Stickstoff, C-H, C-Halogen oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls
- 35 substituieren $C-C_1-C_4$ -Alkyl- oder $C-C_1-C_4$ -Alkoxyrest,
- Z^5 NR_A^8 , Sauerstoff oder Schwefel
- bedeuten.
- 40 In einer weiteren ganz besonders bevorzugten Ausführungsform bedeutet das Strukturelement A ein Strukturelement der Formeln I_A^1 , I_A^4 , I_A^7 , I_A^8 oder I_A^9 .
- 45 Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest werden für R_A^1 oder R_A^2 unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden vorstehend für R_G^1

beschriebenen Reste, vorzugsweise Methyl oder Trifluormethyl verstanden.

- Der verzweigte oder unverzweigte, gegebenenfalls substituierte
- 5 Rest $\text{CO-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ setzt sich für R_A^1 oder R_A^2 in den Strukturelementen I_A^1 , I_A^2 , I_A^3 oder I_A^{17} beispielsweise aus der Gruppe CO und den vorstehenden für R_A^1 oder R_A^2 beschrieben, verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ -resten zusammen.
- 10 Unter gegebenenfalls substituierten Hetaryl-, Hetarylalkyl-, Aryl-, Arylalkyl- oder $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl}$ resten werden für R_A^1 oder R_A^2 unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_G^7 beschriebenen, Reste verstanden.
- 15 Die gegebenenfalls substituierten Reste CO-O-R_A^{14} , O-R_A^{14} , S-R_A^{14} , $\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$, $\text{CO-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ oder $\text{SO}_2\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ setzten sich für R_A^1 oder R_A^2 beispielsweise aus den Gruppen CO-O, O, S, N, CO-N bzw. $\text{SO}_2\text{-N}$ und den nachstehend näher beschriebenen Resten R_A^{14} , R_A^{15} bzw. R_A^{16}
- 20 zusammen.
- Ferner können beide Reste R_A^1 und R_A^2 zusammen einen anellierten, gegebenenfalls substituierten, 5- oder 6-gliedrigen, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus der bis zu
- 25 drei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, N, oder S enthalten kann, bilden.
- R_A^{13} und R_A^{13*} bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, CN,
- 30 Halogen, wie beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod,
- einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ rest, wie beispielsweise vorstehend für R_G^1 beschrieben, vorzugsweise Methyl oder Trifluormethyl oder
- 35 einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl}$ rest oder einen Rest CO-O-R_A^{14} , O-R_A^{14} , S-R_A^{14} , $\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$, $\text{SO}_2\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ oder $\text{CO-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ wie jeweils vorstehend für R_A^1 beschrieben.
- 40 Bevorzugte Reste für R_A^{13} und R_A^{13*} sind die Reste Wasserstoff, F, Cl, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ rest, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Arylalkyl oder ein Rest CO-O-R_A^{14} , O-R_A^{14} , $\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$, $\text{SO}_2\text{-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$
- 45 oder $\text{CO-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, Alkylen-Cycloalkyl-, Alkylen-C₁-C₄-Alkoxy-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkinylrest werden für R_A¹⁴ in Strukturelement A beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_G⁷ beschriebenen Reste verstanden.

Unter gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Alkylhetarylresten werden für R_A¹⁴ in Strukturelement A beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_G⁷ beschriebenen Reste verstanden.

Bevorzugte Reste für R_A¹⁴ sind Wasserstoff, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C₁-C₆-Alkylrest und gegebenenfalls substituiertes Benzyl.

15

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl- oder Arylalkylrest oder einem gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest werden für R_A¹⁵ oder R_A¹⁶ unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_A¹⁴ beschriebenen Reste verstanden.

20

Die verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten CO-C₁-C₆-Alkyl-, SO₂-C₁-C₆-Alkyl-, COO-C₁-C₆-Alkyl-, CO-NH-C₁-C₆-Alkyl-, COO-Alkylen-Aryl-, CO-NH-Alkylen-Aryl-, Alkylen-Hetaryl- oder SO₂-Alkylen-Arylreste oder die gegebenenfalls substituierten CO-Aryl-, SO₂-Aryl, CO-NH-Aryl-, CO-NH-Hetaryl- oder CO-Hetarylreste setzten sich für R_A¹⁵ oder R_A¹⁶ beispielsweise aus den entsprechenden Gruppen -CO-, -SO₂-, -CO-O-, -CO-NH- und den entsprechend, vorstehend beschriebenen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, Hetarylalkyl- oder Arylalkylresten oder den entsprechenden gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Hetarylresten zusammen.

30

Unter einem Rest $-(CH_2)_n-(X_A)_j-R_A^{12}$ wird für R_A³ oder R_A⁴ unabhängig voneinander ein Rest verstanden, der sich aus den entsprechenden Resten $-(CH_2)_n-$, $(X_A)_j$ und R_A¹² zusammensetzt. Dabei kann n: 0, 1, 2 oder 3 und j: 0 oder 1 bedeuten.

35

X_A stellt einen zweifach gebundenen Rest, ausgewählt aus der Gruppe -CO-, -CO-N(R_X¹)-, -N(R_X¹)-CO-, -N(R_X¹)-CO-N(R_X^{1*})-, -N(R_X¹)-CO-O-, -O-, -S-, -SO₂-, -SO₂-N(R_X¹)-, -SO₂-O-, -CO-O-, -O-CO-, -O-CO-N(R_X¹)-, -N(R_X¹)- oder -N(R_X¹)-SO₂- dar.

R_A¹² bedeutet Wasserstoff,

45

einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkylrest, wie vorstehend für R_G⁷ beschrieben,

einen gegebenenfalls mit C₁-C₄-Alkyl oder Aryl substituierten
5 C₂-C₆-Alkynyl- oder C₂-C₆-Alkenylrest,

oder einen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituierten, 3-6 gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Hetero-
10 atome O, N, S enthalten kann, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, 6-Pyrimidyl, 3-Pyrazolyl,
15 4-Pyrazolyl, 5-Pyrazolyl, 3-Isotiazolyl, 4-Isotiazolyl, 5-Isotiazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl, 5-Pyridazinyl, 6-Pyridazinyl, 2-(1,3,4-Thiadiazolyl), 2-(1,3,5-Thiadiazolyl), 4-Oxadiazolyl, 5-Isokazolyl, 4-Isokazolyl, 5-Isokazolyl, Triazinyl.

20

Ferner können R_A¹² und R_X¹ oder R_X^{1*} zusammen einen gesättigten oder ungesättigten C₃-C₇-Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N enthalten kann.

25

Vorzugsweise bildet der Rest R_A¹² zusammen mit dem Rest R_X¹ oder R_X^{1*} ein cyclisches Amin als C₃-C₇-Heterocyclus, für den Fall, daß die Reste am gleichen Stickstoffatom gebunden sind, wie beispielsweise N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Hexahydroazepinyl,

30 N-Morpholinyl oder N-Piperazinyl, wobei bei Heterocyclen die freie Aminprotonen tragen, wie beispielsweise N-Piperazinyl die freien Aminprotonen durch gängige Aminschutzgruppen, wie beispielsweise Methyl, Benzyl, Boc (tert.-Butoxycarbonyl), Z (Benzoyloxycarbonyl), Tosyl, -SO₂-C₁-C₄-Alkyl, -SO₂-Phenyl oder -SO₂-Benzyl ersetzt sein können.
35

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₁₂-Alkynyl-, vorzugsweise C₂-C₆-Alkynyl- oder C₂-C₆-Alkenylrest, einen gegebenenfalls substituierten
40 C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl- oder Hetarylrest werden für R_X¹ und R_X^{1*} unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_G⁷ beschriebenen Reste verstanden.

45

Bevorzugte, verzweigte oder unverzweigte, gegebenenfalls substituierte C_1 - C_6 -Alkoxyalkyl für R_X^1 und R_X^{1*} sind unabhängig voneinander Methoxymethylen, Ethoxymethylen, t-Butoxymethylen, Methoxyethylen oder Ethoxyethylen.

5

Bevorzugte, verzweigte oder unverzweigte, gegebenenfalls substituierte Reste CO - C_1 - C_6 -Alkyl, CO - O - C_1 - C_6 -Alkyl, SO_2 - C_1 - C_6 -Alkyl, CO - O -Alkylen-Aryl, CO -Alkylen-Aryl, CO -Aryl, SO_2 -Aryl, CO -Hetaryl oder SO_2 -Alkylen-Aryl setzen sich vorzugsweise aus den vorstehend

- 10 beschriebenen C_1 - C_6 -Alkyl-, Arylalkyl-, Aryl- oder Hetarylresten und den Resten $-CO$ -, $-O$ -, $-SO_2$ - zusammen.

Bevorzugte Reste für R_X^1 und R_X^{1*} sind unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Cyclopropyl, Allyl und Propargyl.

15

R_A^3 und R_A^4 können ferner zusammen einen 3 bis 8 gliedrigen, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen N-Heterocyclus der zusätzlich zwei weitere gleiche oder verschiedene Heteroatome O, N, oder S enthalten kann, bilden, wobei der Cyclus gegebenenfalls

- 20 substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann,

- 25 R_A^5 bedeutet einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, Arylalkyl-, C_1 - C_4 -Alkyl- C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder C_3 - C_7 -Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl, Hetaryl-, Heterocycloalkyl- oder Heterocycloalkenylrest, wie beispielsweise vorstehend für R_G^7 beschrieben.

- 30 R_A^6 und R_A^{6*} bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten

C_1 - C_4 -Alkylrest, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl,

- 35 2-Methylpropyl oder 1,1-Dimethylethyl,

$-CO$ - O - C_1 - C_4 -Alkyl- oder $-CO$ - C_1 - C_4 -Alkylrest wie beispielsweise aus der Gruppe $-CO$ - O - bzw. $-CO$ - und den vorstehend beschriebenen C_1 - C_4 -Alkylresten zusammengesetzt,

40

Arylalkylrest, wie vorstehend für R_G^7 beschrieben,

$-CO$ - O -Alkylen-Aryl- oder $-CO$ -Alkylen-Arylrest wie beispielsweise aus der Gruppe $-CO$ - O - bzw. $-CO$ - und den vorstehend beschriebenen

- 45 Arylalkylresten zusammengesetzt,

-CO-O-Allyl- oder -CO-Allylrest,

oder C₃-C₇-Cycloalkylrest, wie beispielsweise vorstehend für R_G⁷ beschrieben.

5

Ferner können beide Reste R_A⁶ und R_A^{6*} in Strukturelement I_A⁷ zusammen einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche

10 Heteroatome O, N, S enthalten kann, bilden.

R_A⁷ bedeutet Wasserstoff, -OH, -CN, -CONH₂, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkylrest, beispielsweise wie vorstehend für R_A⁶ beschrieben, C₁-C₄-Alkoxy-,

15 Arylalkyl- oder C₃-C₇-Cycloalkylrest, beispielsweise wie vorstehend für R_L¹⁴ beschrieben, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten -O-CO-C₁-C₄-Alkylrest, der sich aus der Gruppe -O-CO- und beispielsweise aus den vorstehend erwähnten C₁-C₄-Alkylresten zusammensetzt oder einen gegebenenfalls

20 substituierten -O-Alkylen-Aryl-, -O-CO-Aryl-, -O-CO-Alkylen-Aryl- oder -O-CO-Allylrest der sich aus den Gruppen -O- bzw. -O-CO- und beispielsweise aus den entsprechenden vorstehend für R_G⁷ beschriebenen Resten zusammensetzt.

~~25 Ferner können beide Reste R_A⁶ und R_A⁷ zusammen einen gegebenenfalls substituierten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, bilden.~~

30 Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, oder Arylalkylrest werden für R_A⁸ in Strukturelement A beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_A¹⁵ beschriebenen Reste verstanden, wobei sich die Reste CO-C₁-C₄-Alkyl,

35 SO₂-C₁-C₄-Alkyl, CO-O-C₁-C₄-Alkyl, CO-Aryl, SO₂-Aryl, CO-O-Aryl, CO-Alkylen-Aryl, SO₂-Alkylen-Aryl oder CO-O-Alkylen-Aryl analog zu den anderen zusammengesetzten Resten aus der Gruppe CO, SO₂ oder COO und beispielsweise aus dem entsprechenden vorstehend für R_A¹⁵ beschriebenen C₁-C₄-Alkyl-, Aryl- oder der Arylalkylresten zu-

40 sammensetzten und diese Reste gegebenenfalls substituiert sein können.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten

45 Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder C₃-C₇-Cycloalkylrest werden jeweils für R_A⁹ oder R_A¹⁰ unabhängig voneinander beispielsweise

die entsprechenden, vorstehend für R_A^{14} beschriebenen Reste verstanden, vorzugsweise Methyl oder Trifluormethyl.

Unter einem Rest $CO-O-R_A^{14}$, $O-R_A^{14}$, $S-R_A^{14}$, $SO_2-NR_A^{15}R_A^{16}$, $NR_A^{15}R_A^{16}$ oder $CO-NR_A^{15}R_A^{16}$ werden jeweils für R_A^9 oder R_A^{10} unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_A^{13} beschriebenen Reste verstanden.

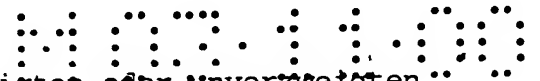
Ferner können beide Reste R_A^9 und R_A^{10} zusammen in Strukturelement I_A^{14} einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist, bilden.

Unter Substituenten werden in diesem Fall insbesondere Halogen, CN, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituiertes C_1-C_6 -Alkylrest, wie beispielsweise Methyl oder Trifluormethyl oder die Reste $O-R_A^{14}$, $S-R_A^{14}$, $NR_A^{15}R_A^{16}$, $CO-NR_A^{15}R_A^{16}$ oder $20 - ((R_A^8)HN)C=N-R_A^7$ verstanden.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C_3-C_7 -Cycloalkylrest oder einen Rest $CO-O-R_A^{14}$, $O-R_A^{14}$, $S-R_A^{14}$, $NR_A^{15}R_A^{16}$, $SO_2-NR_A^{15}R_A^{16}$ oder $CO-NR_A^{15}R_A^{16}$ werden für R_A^{11} beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_A^9 beschriebenen Reste verstanden.

Ferner können in Strukturelement I_A^{16} beide Reste R_A^9 und R_A^{17} zusammen einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist, bilden.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_8 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl-, C_1-C_5 -Alkylen- C_1-C_4 -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, oder einen Rest $-SO_2-R_G^{11}$, $-CO-OR_G^{11}$, $-CO-NR_G^{11}R_G^{11*}$ oder $-CO-R_G^{11}$ werden für R_A^{18} und R_A^{19} unabhängig voneinander 45 beispielsweise die vorstehend für R_G^{12} beschriebenen Reste, vor-



zugsweise Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_8 -Alkylrest verstanden.

- 5 Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 bedeuten unabhängig voneinander Stickstoff, C-H, C-Halogen, wie beispielsweise C-F, C-Cl, C-Br oder C-I oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituieren C- C_1 - C_4 -Alkylrest, der sich aus einem Kohlenstoffrest und beispielsweise einem vorstehend für R_A^6 beschriebenen C_1 - C_4 -Alkylrest zusammensetzt oder einen verzweigten oder unverzweigten, 10 gegebenenfalls substituieren C- C_1 - C_4 -Alkoxyrest, der sich aus einem Kohlenstoffrest und beispielsweise einem vorstehend für R_A^7 beschriebenen C_1 - C_4 -Alkoxyrest zusammensetzt.

Z^5 bedeutet Sauerstoff, Schwefel oder einen Rest NR_A^8 .

- 15 Bevorzugte Strukturelemente A setzen sich aus mindestens einem bevorzugten Rest der zum Strukturelement A gehörenden Reste zusammen, während die restlichen Reste breit variabel sind.
- 20 Besonders bevorzugte Strukturelemente A setzen sich aus den bevorzugten Resten des Strukturelements A zusammen.

- In einer bevorzugten Ausführungsform wird unter dem Spacer-
strukturelement E ein Strukturelement verstanden, daß aus einem
25 verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten und Heteroatome enthaltenden aliphatischen C_2 - C_{30} -Kohlenwasserstoffrest und/oder aus einem 4- bis 20 gliedrigen, gegebenenfalls substituierten und Heteroatome enthaltenden, aliphatischen oder aromatischen mono- oder polycyclischen Kohlenwasserstoffrest
30 besteht.

- In einer weiter bevorzugten Ausführungsform wird das Spacer-
Strukturelement E aus zwei bis vier Teilstrukturelementen, ausge-
wählt aus der Gruppe E^1 und E^2 zusammensetzt, wobei die Reihen-
35 folge der Verknüpfung der Teilstrukturelemente beliebig ist und E^1 und E^2 folgende Bedeutung haben:

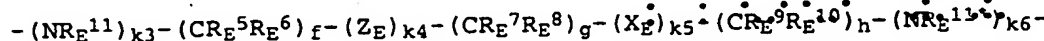
E^1 ein Teilstrukturelement der Formel I_{E1}

- 40 $-(Y_E)_{k1}-(CR_E^1R_E^2)_c-(Q_E)_{k2}-(CR_E^3R_E^4)_d-I_{E1}$

und

E^2 ein Teilstrukturelement der Formel I_{E2}

45

I_{E2} ,

5 wobei

c, d, f, g, h

unabhängig voneinander 0, 1 oder 2,

10 k1, k2, k3, k4, k5, k6

unabhängig voneinander 0 oder 1,

X_E, Q_E

15 unabhängig voneinander einen gegebenenfalls substituierten 4 bis 11-gliedrigen mono- oder polycyclischen, aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, der bis zu 6 Doppelbindungen und bis zu 6 gleiche oder verschiedene Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei die Ringkohlenstoffe und/oder die

20 Ringstickstoffe gegebenenfalls substituiert sein können,

Y_E, Z_E

unabhängig voneinander CO, CO-NR_E¹², NR_E¹²-CO, Schwefel, SO, SO₂, SO₂-NR_E¹², NR_E¹²-SO₂, CS, CS-NR_E¹², NR_E¹²-CS, CS-O,

25 ~~O-CS, CO-O, O-CO, Sauerstoff, Ethinylen, CR_E¹³-O-CR_E¹⁴, C(=CR_E¹³R_E¹⁴), CR_E¹³=CR_E¹⁴, -CR_E¹³(OR_E¹⁵)-CHR_E¹⁴- oder -CHR_E¹³-CR_E¹⁴(OR_E¹⁵)-,~~

R_E¹, R_E², R_E³, R_E⁴, R_E⁵, R_E⁶, R_E⁷, R_E⁸, R_E⁹, R_E¹⁰

30

unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₅-Alkynyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest, einen Rest -(CH₂)_x-(W_E)_z-R_E¹⁷, einen gegebenenfalls substituierten

35

C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest oder unabhängig voneinander jeweils zwei Reste R_E¹ und R_E² oder R_E³ und R_E⁴ oder R_E⁵ und R_E⁶ oder R_E⁷ und R_E⁸ oder R_E⁹ und R_E¹⁰ zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus, der bis zu drei Heteroatome aus der Gruppe O, N oder S enthalten kann,

40

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

45

z 0 oder 1,

WE $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_w^2)-$, $-\text{N}(\text{R}_w^2)-\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{R}_w^2)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_w^{2*})-$,
 $-\text{N}(\text{R}_w^2)-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}_w^2)-$, $-\text{SO}_2-\text{O}-$,
 $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_w^2)-$, $-\text{N}(\text{R}_w^2)-$ oder $-\text{N}(\text{R}_w^2)-\text{SO}_2-$,

5 R_w^2 , R_w^{2*}

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_8 -Alkynyl-, $\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl-, $\text{CO}-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl- oder $\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Hetaryl, Hetarylalkyl, Arylalkyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, $\text{CO}-\text{O}-\text{Alkylen-Aryl-}$, $\text{CO}-\text{Alkylen-Aryl-}$, CO-Aryl , $\text{SO}_2-\text{Aryl-}$, CO-Hetaryl- oder $\text{SO}_2-\text{Alkylen-Arylrest}$,

15 R_E^{17} Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Hetararyl oder Arylalkylrest, einen gegebenenfalls mit C_1-C_4 -Alkyl oder Aryl substituierten C_2-C_6 -Alkynyl- oder C_2-C_6 -Alkenylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_6-C_{12} -Bicycloalkyl-, C_1-C_6 -Alkylen- C_6-C_{12} -Bicycloalkyl-, C_7-C_{20} -Tricycloalkyl- oder C_1-C_6 -Alkylen- C_7-C_{20} -Tricycloalkylrest, oder einen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituierten, 3- bis 8-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, wobei zwei Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann, oder

25 der Rest R_E^{17} bildet zusammen mit R_w^2 oder R_w^{2*} einen gesättigten oder ungesättigten C_3-C_7 -Heterocyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N enthalten kann,

40 R_E^{11} , R_E^{11*}

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_6 -Alkoxyalkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_{12} -Alkynyl-, $\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl-, $\text{CO}-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl-, $\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkoxyalkyl-, $\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl- oder $\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Hetaryl, Arylalkyl-, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, $\text{CO}-\text{O}-$

Alkylen-Aryl-, CO-NH-Alkylen-Aryl-, CO-Alkylen-Aryl-, CO-Aryl, CO-NH-Aryl, SO₂-Aryl-, CO-Hetaryl-, SO₂-Alkylen-Aryl-, SO₂-Hetaryl- oder SO₂-Alkylen-Hetarylrest,

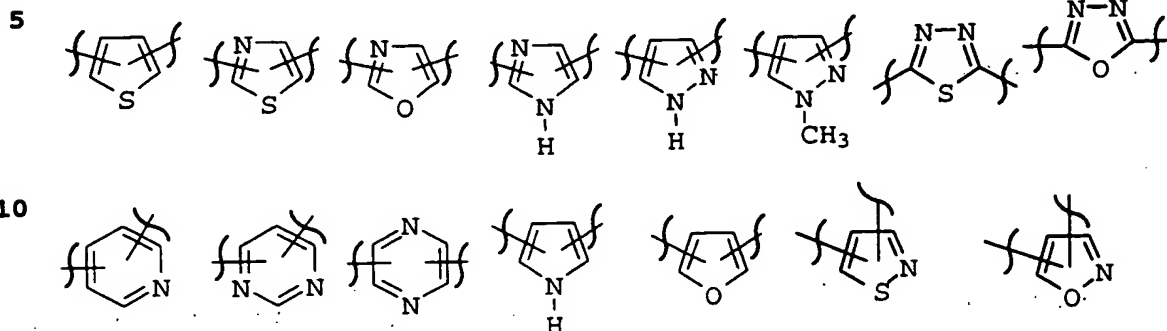
- 5 R_E^{12} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₈-Alkinyl-, einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkylrest oder einen Rest CO- R_E^{16} , COOR E^{16} oder SO₂- R_E^{16} ,
- 10 R_E^{13} , R_E^{14} unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,
- 15 R_E^{15} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,
- 20 R_E^{16} Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkinyl- oder C₁-C₅-Alkylen-C₁-C₄-Alkoxyrest, oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C₃-C₇-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Heterocycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest
- 25 R_E^{16} Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkinyl- oder C₁-C₅-Alkylen-C₁-C₄-Alkoxyrest, oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C₃-C₇-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Heterocycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest
- 30 R_E^{16} Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkinyl- oder C₁-C₅-Alkylen-C₁-C₄-Alkoxyrest, oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C₃-C₇-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Heterocycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest
- 35 R_E^{16} Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkinyl- oder C₁-C₅-Alkylen-C₁-C₄-Alkoxyrest, oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C₃-C₇-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Heterocycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest
- bedeuten.

Der Koeffizient c bedeutet vorzugsweise 0 oder 1, der Koeffizient d vorzugsweise 1 oder 2, die Koeffizienten f, g, h unabhängig voneinander vorzugsweise 0 oder 1.

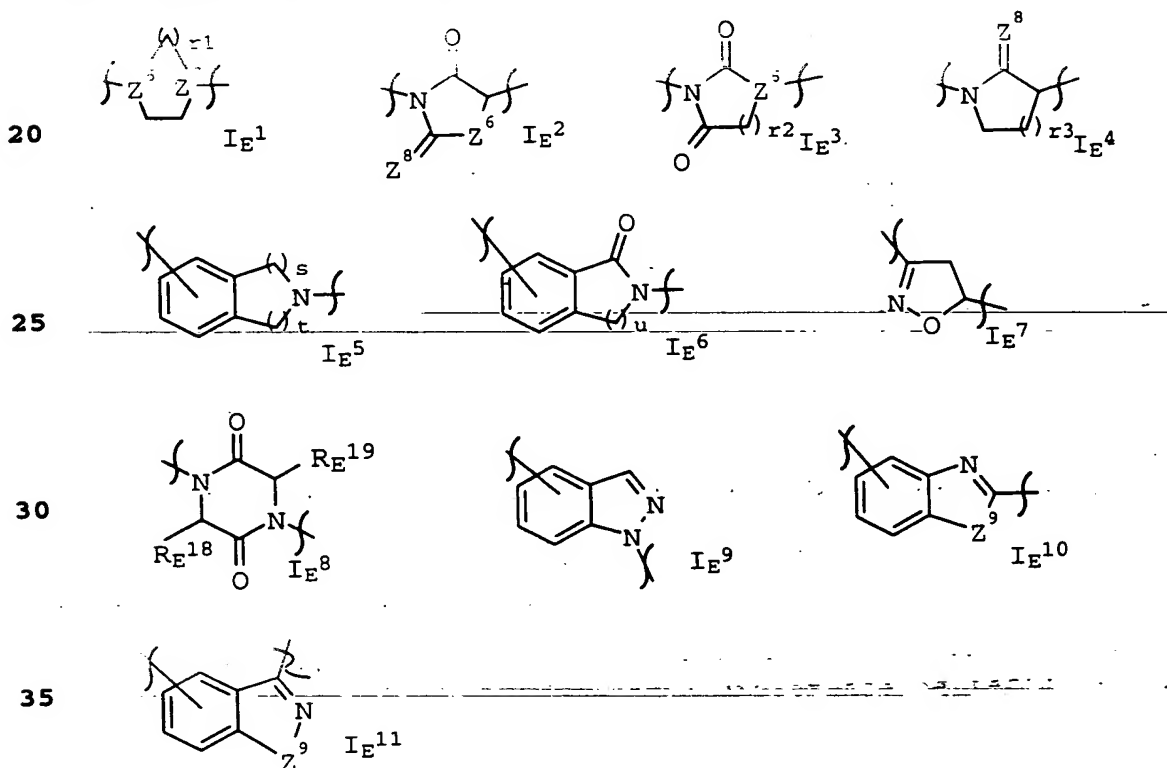
40

- Unter einem gegebenenfalls substituierten 4 bis 11-gliedrigen mono- oder polycyclischen aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, der bis zu 6 Doppelbindungen und bis zu 6 gleiche oder verschiedene Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N, O, S, enthalten kann, wobei die Ringkohlenstoffe oder Ringstickstoffe gegebenenfalls substituiert sein können werden für Q_E und X_E unabhängig voneinander vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes
- 45 halten kann, wobei die Ringkohlenstoffe oder Ringstickstoffe gegebenenfalls substituiert sein können werden für Q_E und X_E unabhängig voneinander vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes

Arylen, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Phenylen oder Naphtylen, gegebenenfalls substituiertes Hetarylen wie beispielsweise die Reste



15 sowie deren substituierte oder anellierte Derivate, oder Reste der Formeln IE^1 bis IE^{11} verstanden,



40 wobei der Einbau der Reste in beiden Orientierungen erfolgen kann. Unter aliphatischen Kohlenwasserstoffen werden beispielsweise gesättigte und ungesättigte Kohlenwasserstoffe verstanden.

Z^6 und Z^7 bedeuten unabhängig voneinander CH oder Stickstoff.

45

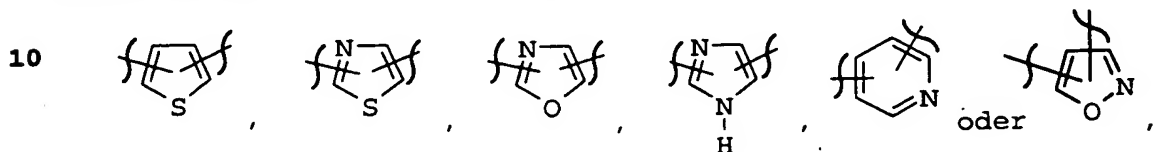
Z^8 bedeutet Sauerstoff, Schwefel oder NH

Z^9 bedeutet Sauerstoff, Schwefel oder NR_E^{20} .

r_1, r_2, r_3 und t bedeuten unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3.

5 s und u bedeuten unabhängig voneinander 0, 1 oder 2.

Besonders bevorzugt bedeuteten X_E und Q_E unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiertes Phenylen, einen Rest



15 sowie deren substituierte oder anellierte Derivate, oder Reste der Formeln $I_E^1, I_E^2, I_E^3, I_E^4$ und I_E^7 , wobei der Einbau der Reste in beiden Orientierungen erfolgen kann.

R_E^{18} und R_E^{19} bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, $-NO_2$,
20 $-NH_2, -CN, -COOH$, eine Hydroxygruppe, Halogen einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_4 -Alkoxy-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest, wie jeweils
25 vorstehend beschrieben.

R_E^{20} bedeutet unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_6 -Alkoxyalkyl, C_3-C_{12} -Alkinyl-, $CO-C_1-C_6$ -Alkyl-, $CO-$
30 $O-C_1-C_6$ -Alkyl- oder $SO_2-C_1-C_6$ -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl, Arylalkyl-, $CO-O$ -Alkylen-Aryl-, CO -Alkylen-Aryl-, CO -Aryl, SO_2 -Aryl-, Hetaryl, CO -Hetaryl- oder SO_2 -Alkylen-Arylrest, vorzugsweise Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten
35 C_1-C_6 -Alkylrest.

Y_E und Z_E bedeuten unabhängig voneinander $CO, CO-NR_E^{12}, NR_E^{12}-CO$, Schwefel, $SO, SO_2, SO_2-NR_E^{12}, NR_E^{12}-SO_2, CS, CS-NR_E^{12}, NR_E^{12}-CS, CS-O, O-CS, CO-O, O-CO$, Sauerstoff, Ethinylen, $CR_E^{13}-O-CR_E^{14},$
40 $C(=CR_E^{13}R_E^{14}), CR_E^{13}=CR_E^{14}, -CR_E^{13}(OR_E^{15})-CHR_E^{14}-$ oder $-CHR_E^{13}-CR_E^{14}(OR_E^{15})-$, vorzugsweise CO, SO_2 und Sauerstoff.

R_E^{12} bedeutet Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl- oder
45 C_2-C_8 -Alkinylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkyl Rest, wie beispielsweise entsprechend vorstehend für R_G^7 beschrieben o-

der einen Rest CO-R_E^{16} , COOR_E^{16} oder $\text{SO}_2\text{-R}_E^{16}$; vorzugsweise Wasserstoff, Methyl, Allyl, Propargyl und Cyclopropyl.

- Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl-}$ oder $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkinylrest}$ oder einen gegebenenfalls substituierten $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl-}$, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest, werden für R_E^{13} , R_E^{14} oder R_E^{15} unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_G^7 beschriebenen Reste verstanden.
- 10 Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxyrest}$ werden für R_E^{13} oder R_E^{14} unabhängig voneinander beispielsweise die vorstehend für R_A^{14} beschriebenen $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxyreste}$ verstanden.
- 15 Bevorzugte Alkylen-Cycloalkylreste sind für R_E^{13} , R_E^{14} oder R_E^{15} unabhängig voneinander beispielsweise die vorstehend für R_G^7 beschriebenen $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylen-C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkylreste}$.
- 20 Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl-}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkinyl-}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-Alkylen-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxyrest}$, oder einem gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl-, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl-}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylen-C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl-}$, Arylalkyl-, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylen-C}_3\text{-C}_7\text{-Heterocycloalkyl-}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylen-C}_3\text{-C}_7\text{-Heterocycloalkenyl-}$ oder Hetarylalkylrest werden für R_E^{16} beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_G^{11} beschriebenen Reste verstanden.
- 30 Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl-}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkinyl-}$ oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl-}$, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest werden für R_E^1 , R_E^2 , R_E^3 , R_E^4 , R_E^5 , R_E^6 , R_E^7 , R_E^8 , R_E^9 oder R_E^{10} unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_G^7 erwähnten Reste verstanden.

- Ferner können jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R_E^3 und R_E^4 oder R_E^5 und R_E^6 oder R_E^7 und R_E^8 oder R_E^9 und R_E^{10} zusammen einen
- 40 3- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus, der bis zu drei Heteroatome aus der Gruppe O, N oder S enthalten kann, bilden.

- Der Rest $\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-(W}_E\text{)}_z\text{-R}_E^{17}$ setzt sich aus einem $\text{C}_0\text{-C}_4\text{-Alkylenrest}$,
 45 gegebenenfalls einem Bindungselement W_E ausgewählt aus der Gruppe

44

-CO-, -CO-N(R_w²)-, -N(R_w²)-CO-, -N(R_w²)-CO-N(R_w^{2*})-, -N(R_w²)-CO-O⁺,
 -O-, -S-, -SO₂-, -SO₂-N(R_w²)-, -SO₂-O-, -CO-O-, -O-CO-,
 -O-CO-N(R_w²)-, -N(R_w²)- oder -N(R_w²)-SO₂-, vorzugsweise ausgewählt
 aus der Gruppe -CO-N(R_w²)-, -N(R_w²)-CO-, -O-, -SO₂-N(R_w²)-,
 5 -N(R_w²)- oder -N(R_w²)-SO₂-, und dem Rest R_E¹⁷ zusammen, wobei

R_w² und R_w^{2*}

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unver-
 zweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alke-
 10 nyl-, C₂-C₈-Alkynyl-, CO-C₁-C₆-Alkyl-, CO-O-C₁-C₆-Alkyl-
 oder SO₂-C₁-C₆-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten
 Hetaryl, Hetarylalkyl, Arylalkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-, CO-O-Alkylen-
 Aryl-, CO-Alkylen-Aryl-, CO-Aryl, SO₂-Aryl-, CO-Hetaryl- oder
 SO₂-Alkylen-Arylrest, vorzugsweise unabhängig voneinander Wasser-
 15 stoff, Methyl, Cyclopropyl, Allyl, Propargyl, und

R_E¹⁷

Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, CN, Halogen, einen verzweigten
 oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkylrest,
 20 einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl-, He-
 teroaryl oder Arylalkylrest, einen gegebenenfalls mit C₁-C₄-Alkyl
 oder Aryl substituierten C₂-C₆-Alkynyl- oder C₂-C₆-Alkenylrest,
 einen gegebenenfalls substituierten C₆-C₁₂-Bicycloalkyl-, C₁-C₆-
 Alkylen-C₆-C₁₂-Bicycloalkyl-, C₇-C₂₀-Tricycloalkyl- oder C₁-C-Alky-
 25 len-C₇-C₂₀-Tricycloalkylrest, oder einen mit bis zu drei gleichen
 oder verschiedenen Resten substituierten, 3- bis 8-gliedrigen,
 gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei ver-
 schiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, wobei
 30 zwei Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten
 oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei
 verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,
 darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder
 an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes, ge-
 sättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert
 35 sein kann, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes 2-Py-
 ridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyr-
 rolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazo-
 lyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimi-
 dyl, 5-Pyrimidyl, 6-Pyrimidyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 5-Pyra-
 40 zolyl, 3-Isotiazolyl, 4-Isotiazolyl, 5-Isotiazolyl, 2-Imidazo-
 lyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl,
 5-Pyridazinyl, 6-Pyridazinyl, 2-(1,3,4-Thiadiazolyl),
 2-(1,3,4)-Oxadiazolyl, 3-Isoxazolyl, 4-Isoxazolyl, 5-Isoxazolyl
 oder Triazinyl,

45

bedeuten.

Ferner können R_E^{17} und R_W^2 oder R_W^{2*} zusammen einen gesättigten oder ungesättigten C_3 - C_7 -Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N enthalten kann.

5

- Vorzugsweise bilden die Reste R_E^{17} und R_W^2 oder R_W^{2*} zusammen ein cyclisches Amin als C_3 - C_7 -Heterocyclus, für den Fall, daß die Reste am gleichen Stickstoffatom gebunden sind, wie beispielsweise N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Hexahydroazepinyl, N-Morpholinyl oder N-Piperazinyl, wobei bei Heterocyclen die freie Aminprotonen tragen, wie beispielsweise N-Piperazinyl die freien Aminprotonen durch gängige Aminschutzgruppen, wie beispielsweise Methyl, Benzyl, Boc (tert.-Butoxycarbonyl), Z (Benzyloxycarbonyl), Tosyl, $-SO_2$ - C_1 - C_4 -Alkyl, $-SO_2$ -Phenyl oder $-SO_2$ -Benzyl ersetzt sein können.

15

- Bevorzugte Reste für R_E^1 , R_E^2 , R_E^3 , R_E^4 , R_E^5 , R_E^6 , R_E^7 , R_E^8 , R_E^9 oder R_E^{10} sind unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C_1 - C_6 -Alkylrest, gegebenenfalls substituierendes Aryl oder der Rest $-(CH_2)_x-(W_E)_z-R_E^{17}$.

20

- Besonders bevorzugte Reste für R_E^1 , R_E^2 , R_E^3 , R_E^4 , R_E^5 , R_E^6 , R_E^7 , R_E^8 , R_E^9 oder R_E^{10} sind unabhängig voneinander Wasserstoff, F, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C_1 - C_4 -Alkylrest, insbesondere Methyl.

25

- Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxyalkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_{12} -Alkinyl- oder Arylalkylrest oder einem gegebenenfalls substituierten Aryl, Hetaryl oder C_3 - C_7 -Cycloalkyl werden für R_E^{11} und R_E^{11*} in Strukturelement E unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden vorstehend für R_G^7 beschriebenen Reste verstanden.

35

- Die verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten Reste CO - C_1 - C_6 -Alkyl, CO -O- C_1 - C_6 -Alkyl, CO -NH- C_1 - C_6 -Alkoxyalkyl, CO -NH- C_1 - C_6 -Alkyl oder SO_2 - C_1 - C_6 -Alkylrest oder die gegebenenfalls substituierten Reste CO -O-Alkylen-Aryl, CO -NH-Alkylen-Aryl, CO -Alkylen-Aryl, CO -Aryl, CO -NH-Aryl, SO_2 -Aryl, CO -Hetaryl, SO_2 -Alkylen-Aryl, SO_2 -Hetaryl oder SO_2 -Alkylen-Hetaryl setzen sich für R_E^{11} und R_E^{11*} unabhängig voneinander beispielsweise aus den entsprechenden Gruppen CO , COO , $CONH$ oder SO_2 und den entsprechenden vorstehend erwähnten Resten zusammen.

40

45

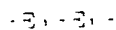
46

Bevorzugte Reste für R_E^{11} oder R_E^{11*} sind unabhängig voneinander Wasserstoff, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxy-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_{12} -Alkynyl- oder Arylalkylrest, oder ein gegebenenfalls substituierter Hetaryl oder C_3 - C_7 -Cycloalkylrest.

Besonders bevorzugte Reste für R_E^{11} oder R_E^{11*} sind Wasserstoff, Methyl, Cyclopropyl, Allyl oder Propargyl.

- 10 In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des Strukturelements E_1 stellt das Strukturelement E_1 einen Rest $-CH_2-CH_2-CO-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CO-$ oder einen C_1 - C_5 -Alkylenrest dar.

- In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des Strukturelements E verwendet man als Spacer-Strukturelement E ein Strukturelement der Formel I_{E1E2} .



I-3132

- 20 wobei die Strukturelemente E_2 und E_1 die vorstehend beschriebene Bedeutung haben.

Bevorzugte Strukturelemente E setzen sich aus mindestens einem bevorzugten Rest der zum Strukturelement E gehörenden Reste zusammen, während die restlichen Reste breit variabel sind.

Besonders bevorzugte Strukturelemente E setzen sich aus den bevorzugten Resten des Strukturelements E zusammen.

- 30 Bevorzugte Strukturelemente B setzen sich entweder aus dem bevorzugten Strukturelement A zusammen, während E weit variabel ist oder aus dem bevorzugten Strukturelement E zusammen, während A weit variabel ist.

- 35 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform verwendet man als Strukturelement E das nachstehend bei den neuen Verbindungen der Formel I' beschriebene Strukturelement E'.

- In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform verwendet man als
40 Strukturelement G das nachstehend bei den neuen Verbindungen der Formel I' beschriebene Strukturelement G'.

- Die Verbindungen der Formel I und auch die Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung, können ein oder mehrere asymmetrische
45 substituierte Kohlenstoffatome besitzen. Die Verbindungen können als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder

als deren Mischung vorliegen. Bevorzugt ist die Verwendung einer enantiomerenreinen Verbindung als Wirkstoff.

Die Verbindungen der Formel I können auch in anderen tautomeren 5 Formen vorliegen.

Die Verbindungen der Formel I können auch in Form von physiologisch verträglichen Salzen vorliegen.

- 10 Die Verbindungen der Formel I können auch als Prodrugs in einer Form vorliegen, in der die Verbindungen der Formel I unter physiologischen Bedingungen freigesetzt werden. Beispielhaft sei hier auf die Gruppe T in Strukturelement L verwiesen, die teilweise Gruppen enthält, die unter physiologischen Bedingungen
- 15 zur freien Carbonsäuregruppe hydrolysierbar sind. Es sind auch derivatisierte Strukturelemente B, bzw. A geeignet, die das Strukturelement B bzw. A unter physiologischen Bedingungen freisetzen.

- 20 Bei bevorzugten Verbindungen der Formel I weist jeweils eines der drei Strukturelemente B, G oder L den bevorzugten Bereich auf, während die restlichen Strukturelemente weit variabel sind.

- Bei besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I weisen
- 25 jeweils zwei der drei Strukturelemente B, G oder L den bevorzugten Bereich auf, während die restlichen Strukturelemente weit variabel sind.

- Bei ganz besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I weisen
- 30 jeweils alle drei Strukturelemente B, G oder L den bevorzugten Bereich auf, während das restliche Strukturelement weit variabel ist.

- Bevorzugte Verbindungen der Formel I weisen beispielsweise das
- 35 bevorzugte Strukturelement G auf, während die Strukturelemente B und L weit variabel sind.

- Bei besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I ist beispielsweise B durch das Strukturelement A-E- ersetzt und die Verbindungen weisen beispielsweise das bevorzugte Strukturelement G und
- 40 das bevorzugte Strukturelement A auf, während die Strukturelemente E und L weit variabel sind.

48

Weitere besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I weisen beispielsweise das bevorzugte Strukturelement G und das bevorzugte Strukturelement A auf, während die Strukturelemente E und L weit variabel sind.

5

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung des Strukturelements der Formel I_{GL}

-G-L

I_{GL}

10

zur Herstellung von Verbindungen, die an Integrinrezeptoren binden.

- Die Verbindungen der Formel I binden an Integrinrezeptoren. Die Verbindungen der Formel I eignen sich deshalb vorzugsweise als Integrin-Rezeptorliganden und zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten in denen ein Integrinrezeptor involviert ist insbesondere zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Wechselwirkung zwischen Integrinen und ihren natürlichen Liganden fehlreguliert, also überhöht oder erniedrigt ist.

20

Unter Integrinrezeptorliganden werden Agonisten und Antagonisten verstanden.

- ~~25 Unter einer überhöhten oder erniedrigten Wechselwirkung wird sowohl eine überhöhte oder erniedrigte Expression des natürlichen Liganden oder und/oder des Integrinrezeptors und damit eine überhöhte oder erniedrigte Menge an natürlichen Liganden oder und/oder Integrinrezeptor oder eine erhöhte oder erniedrigte Affinität des natürlichen Liganden an den Integrinrezeptor verstanden.~~

30

- Die Wechselwirkung zwischen Integrinen und ihren natürlichen Liganden ist dann gegenüber dem Normalzustand fehlreguliert, also überhöht oder erniedrigt, wenn diese Fehlregulierung nicht dem physiologischen Zustand entspricht. Eine erhöhte oder erniedrigte Wechselwirkung kann zu pathophysiologischen Situationen führen.

35

- Die Höhe der Fehlregulierung die zu einer pathophysiologischen Situation führt ist vom individuellen Organismus und vom Ort und der Art der Erkrankung abhängig.

40

Bevorzugte Integrinrezeptoren, für die die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I verwendet werden können, sind die $\alpha_5\beta_1$ -, $\alpha_4\beta_1$ -, $\alpha_v\beta_5$ - und $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptoren.

45

Besonders bevorzugt binden die Verbindungen der Formel I an den $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptor und können somit besonders bevorzugt als Liganden des $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptors und zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Wechselwirkung zwischen $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptor und seinen natürlichen Liganden überhöht oder erniedrigt ist, verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel I werden bevorzugt zur Behandlung folgender Krankheiten verwendet:

10

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Atherosklerose, Restenose nach Gefäßverletzung oder Stentimplantation, und Angioplastie (Neointimabildung, Glattmuskelzellmigration und Proliferation),

15 akutes Nierenversagen,

Angiogenese-assoziierte Mikroangiopathien wie beispielsweise diabetische Angiopathien oder Retinopathie oder rheumatische Arthritis,

20

Blutplättchen vermittelter Gefäßverschluß, arterielle Thrombose,

Schlaganfall, Reperfusionsschäden nach Myokardinfarkt oder Schlaganfall,

25

Krebserkrankungen, wie beispielsweise bei der Tumormetastasierung oder beim Tumorwachstum (tumorinduzierte Angiogenese),

Osteoporose (Knochenresorption nach Chemotaxis und Adhäsion von Osteoclasten an Knochenmatrix),

30

Bluthochdruck, Psoriasis, Hyperparathyroismus, Paget'sche Erkrankung, maligne Hypercalcämie, metastatische osteolytische Läsionen, Entzündung, Wundheilung, Herzinsuffizienz, Kongestives

35 Herzversagen CHF, sowie bei

anti-viraler, anti-mykotischer, anti-parasitärer oder anti-bakterieller Therapie und Prophylaxe (Adhäsion und Internalisierung).

40 Weiterhin betrifft die Erfindung insbesondere die Verwendung der Verbindungen der Formel I als Liganden des $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptors.

Die Erfindung betrifft weiterhin die neuen Verbindungen der Formel I'

45

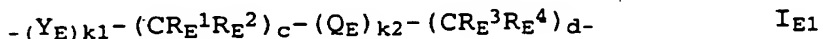
A-E'-G'-L

I'

wobei die Strukturelemente A und L die vorstehend beschriebene Bedeutung haben. Bevorzugte Strukturelemente A und L sind vorstehend beschrieben.

- 5 Strukturelement E' wird aus zwei bis vier Teilstrukturelementen, ausgewählt aus der Gruppe E¹ und E² zusammengesetzt, wobei die Reihenfolge der Verknüpfung der Teilstrukturelemente beliebig ist und E¹ und E² folgende Bedeutung haben:

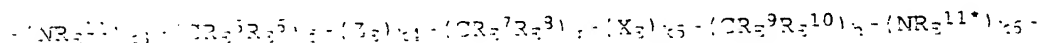
- 10 E¹ ein Teilstrukturelement der Formel I_{E1}



und

15

- E² ein Teilstrukturelement der Formel I_{E2}



20

I_{E2}

wobei alle Reste und Koeffizienten von Strukturelement E' die vorstehend beschriebene Bedeutung von Strukturelement E haben, mit der Maßgabe, daß für den Fall;

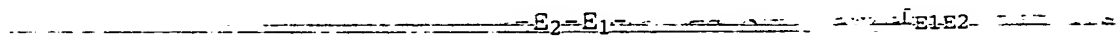
25

daß Y_E oder Z_E = CO bedeuten und ein Rest X_E oder Q_E oder ein aromatischer oder heteroaromatischer Rest aus dem Strukturelement A direkt an Y_E oder Z_E gebunden ist, eine direkte Atombindung von Y_E oder Z_E an das Strukturelement G' ausgeschlossen ist.

30

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform von Strukturelement E' verwendet man als Strukturelement E' ein Strukturelement der Formel I_{E1E2}

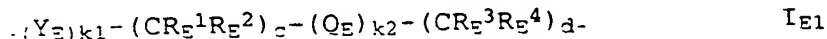
35



wobei E¹ und E² folgende Bedeutung haben:

- E¹ ein Teilstrukturelement der Formel I_{E1}

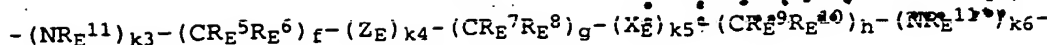
40



und

45

- E² ein Teilstrukturelement der Formel I_{E2}

I_{E2} ,

- 5 wobei alle Reste und Koeffizienten von Strukturelement E' die vorstehend beschriebene Bedeutung von Strukturelement E haben, mit der Maßgabe, daß für den Fall,

- 10 $Y_E = CO,$
 $k1 \text{ und } k5 = 1 \text{ und}$
 $h \text{ und } k6 = 0$

die Summe der Indizes c, k2 und d von 0 verschieden sein muß

- 15 und für den Fall daß ein aromatischer oder heteroaromatischer Rest aus dem Strukturelement A direkt an Y_E oder Z_E gebunden ist, eine direkte Atombindung von Y_E oder Z_E an das Strukturelement G' ausgeschlossen ist

- 20 Weitere bevorzugte Ausführungsformen des Strukturelements E' entsprechen den bevorzugten Ausführungsformen von Strukturelement E mit der vorstehend beschriebenen Maßgabe.

- Strukturelement G' ist mit Strukturelement G, wie vorstehend beschrieben, bis auf die Reste R_G^{12} und R_G^{13} identisch. In Strukturelement G' sind die Reste R_G^{12} und R_G^{13} von Strukturelement G durch die Reste R_G^{12} und R_G^{13} ersetzt.

Die Reste R_G^{12} und R_G^{13} haben in Strukturelement G' folgende

- 30 Bedeutung:

- Unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_8 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_5 -Alkinyl-, C_1 - C_5 -Alkylen- C_1 - C_4 -Alkoxy-, mono- und bis-
 35 Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, oder einen Rest
 40 $-SO_2-R_G^{11}$, $-CO-OR_G^{11}$, $-CO-NRG^{11}RG^{11*}$ oder $-CO-R_G^{14}$,

- wobei R_G^{14} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_8 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl- oder C_1 - C_5 -Alkylen- C_1 - C_4 -Alkoxy-rest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-,
 45

Arylalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest bedeutet.

Bevorzugte Reste von R_G¹² und R_G¹³ sind die entsprechenden für
5 R_G¹² und R_G¹³ vorstehend beschriebenen Reste.

Weitere bevorzugte Ausführungsformen des Strukturelements G' entsprechen den bevorzugten Ausführungsformen von Strukturelement G.

- 10 Die Verbindungen der Formel I' und auch die Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung, können ein oder mehrere asymmetrische substituierte Kohlenstoffatome besitzen. Die Verbindungen können als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung vorliegen. Bevorzugt ist die Verwendung
15 einer enantiomerenreinen Verbindung als Wirkstoff.

Die Verbindungen der Formel I' können auch in anderen tautomeren Formen vorliegen.

- 20 Die Verbindungen der Formel I' können auch in Form von physiologisch verträglichen Salzen vorliegen.

- Die Verbindungen der Formel I' können auch als Prodrugs in einer Form vorliegen, in der die Verbindungen der Formel I' unter
25 physiologischen Bedingungen freigesetzt werden. Beispielhaft sei hier auf die Gruppe T in Strukturelement L verwiesen, die teilweise Gruppen enthält, die unter physiologischen Bedingungen zur freien Carbonsäuregruppe hydrolysierbar sind. Es sind auch derivatisierte Strukturelemente A geeignet, die das Struktur-
30 element A unter physiologischen Bedingungen freisetzen.

Analog zu den Verbindungen der Formel I gilt für die Verbindungen der Formel I' wie vorstehend erwähnt:

- 35 Bei bevorzugten Verbindungen der Formel I' weist jeweils eines der vier Strukturelemente A, E', G' oder L den bevorzugten Bereich auf, während die restlichen Strukturelemente weit variabel sind.
- 40 Bei besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I' weisen jeweils zwei der vier Strukturelemente A, E', G' oder L den bevorzugten Bereich auf, während die restlichen Strukturelemente weit variabel sind.

Bei weiter besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I' weisen jeweils drei der vier Strukturelemente A, E', G' oder L den bevorzugten Bereich auf, während das restliche Strukturelement weit variabel ist.

5

Bei ganz besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I' weisen alle vier Strukturelemente A, E', G' oder L den bevorzugten Bereich auf.

- 10 Bevorzugte Verbindungen der Formel I' weisen beispielsweise das bevorzugte Strukturelement G' auf, während die Strukturelemente A, E' und L weit variabel sind.

- 15 Weitere besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I' weisen beispielsweise das bevorzugte Strukturelement G' und das bevorzugte Strukturelement A auf, während die Strukturelemente E' und L weit variabel sind.

- 20 Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I' sind im folgenden aufgelistet, wobei die Zahl vor dem Textblock für die Nummer einer individualisierten Verbindung der Formel I' steht, und im Textblock A-E'-G'-L die Abkürzungen getrennt durch einen Bindungsstrich jeweils für ein einzelnes Strukturelement A, E', G' oder L stehen und die Bedeutung der Abkürzungen der Strukturelemente nach der Tabelle erläutert wird.

Nr.	A-E'-G'-L
1	bhs-edia3-phen-es
2	2py-inda2-phen-es
30 3	bhs-35thima2-meph-es
4	bim-dibema2-dmeph-es
5	2py-bam2-4clph-es
6	2py-dibema2-dmeph-es
7	bhs-a24thima2-dmeph-es
35 8	bhs-aaf-phen-es
9	bhs-a24thima2-4clph-es
10	bim-me42thiaz2-phen-es
11	2py-edia2-phen-es
12	bim-a24thima2-hdb-es
40 13	2py-apma2-4clph-es
14	gua-chex2-phen-es
15	bhs-dibema2-4clph-es
16	bhs-bam2-phen-es
17	bim-a23thima2-4clph-es
45 18	bim-dibema2-phen-es
19	bim-bam2-4clph-es
20	2py-pipa2-4clph-es

NO. 1100

- 21 2py-me25thima2-phen-es
22 gua-a24thima2-ioph-es
23 imhs-apma2-phen-es
24 2py-apma2-ioph-es
5 25 gua-edia3-phen-es
26 bhs-a23thima2-4clph-es
27 2py-a24thima2-2pyph-es
28 2py-bam2-thoph-es
29 gua-apma2-phen-es
10 30 2py-a24thima2-reph-es
31 gua-hexa-phen-es
32 dimethpym-apma2-phen-es
33 2py-dibema2-meph-es
34 bhs-apma2-phen-es
15 35 bim-edia3-phen-es
36 gua-apma2-meph-es
37 bim-apma2-reph-es
38 2py-a24thima2-meph-es
39 gua-aaf-phen-es
20 40 gua-apma2-yrph-es
41 gua-pipeme2-phen-es
42 2py-35thima2-phen-es
43 gua-a24thima2-reph-es
44 bim-bam2-phen-es
25 45 ~~gua-a24thima2-phen-ms~~
46 gua-apma2-reph-es
47 mam2py-a24thima2-phen-es
48 2py-a24thima2-phen-gs
49 2py-apma2-phen-es
30 50 2py-a24thima2-4clph-es
51 bhs-penta-phen-es
52 gua-35thima2-dmeph-es
53 bim-dibema2-thoph-es
54 bim-a24thima2-reph-es
35 55 2py-a23thima2-4clph-es
56 gua-a23thima2-phen-es
57 dhim-a24thima2-phen-es
58 gua-penta-phen-es
59 bhs-a24thima2-reph-es
40 60 2py-a23thima2-meph-es
61 gua-prodia2-phen-es
62 bhs-apma2-reph-es
63 2py-apma2-meph-es
64 gua-bam2-4clph-es
45 65 2py-me35thima2-phen-es
66 gua-apma2-2pyph-es
67 2py-35thima2-thoph-es

- 68 clim-a24thima2-phen-es
- 69 2py-buta-phen-es
- 70 am2py-apma2-phen-es
- 71 gua-a24thima2-dmeph-es
- 5 72 bhs-apma2-hdb-es
- 73 bhs-dibema2-thoph-es
- 74 bim-dibema2-meph-es
- 75 bhs-bam2-meph-es
- 76 bhs-apma2-yrph-es
- 10 77 bhs-apma2-dmeph-es
- 78 gua-me25thima2-phen-es
- 79 2py-a24thima2-meph-es
- 80 gua-inda2-phen-es
- 81 bhs-mepipe2-phen-es
- 15 82 bhs-a24thima2-phen-as
- 83 bim-pipa2-thoph-es
- 84 bhs-bam2-4clph-es
- 85 bhs-a24thima2-phen-es
- 86 bhs-35thima2-phen-es
- 20 87 bim-penta-phen-es
- 88 bhs-apma2-dbph-es
- 89 gua-42thiaz2-phen-es
- 90 bhs-a24thima2-24pym-es
- 91 2py-dibema2-phen-es
- 25 92 bim-a24thima2-dm -es
- 93 bhs-pipa2-4clph-es
- 94 2py-apma2-phen-ps
- 95 2py-apma2-dmeph-es
- 96 2py-mepipe2-phen-es
- 30 97 bhs-35thima2-4clph-es
- 98 gua-apma2-phen-mals
- 99 gua-35thima2-4clph-es
- 100 mam2py-apma2-phen-es
- 101 gua-buta-phen-es
- 35 102 2py-a23thima2-thoph-es
- 103 2py-pyma2-phen-es
- 104 gua-apma2-phen-gs
- 105 bim-apma2-phen-as
- 106 bhs-apma2-4clph-es
- 40 107 bhs-a24thima2-4pyph-es
- 108 thpym-apma2-phen-es
- 109 gua-pipa2-dmeph-es
- 110 anim-a24thima2-phen-es
- 111 bim-aepi2-phen-es
- 45 112 bim-a23thima2-thoph-es
- 113 bhs-a23thima2-thoph-es
- 114 gua-pdagk-phen-es

H 03.11.00

- 115 2py-hexa-phen-es
116 bhs-a24thima2-meph-es
117 gua-bam2-meph-es
118 2py-35thima2-meph-es
5 119 2py-pipa2-meph-es
120 bhs-a23thima2-phen-es
121 bim-pipeme2-phen-es
122 bhs-buta-phen-es
123 bhs-pipa2-dmeph-es
10 124 bhs-pipa2-meph-es
125 2py-35thima2-dmeph-es
126 bim-bam2-thoph-es
127 gua-35thima2-thoph-es
128 bim-edia2-phen-es
15 129 bim-apma2-phen-es
130 gua-bam2-thoph-es
131 gua-bam2-phen-es
132 pippy-a23thima2-phen-es
133 gua-35thima2-phen-es
20 134 bim-a23thima2-phen-es
135 gua-dibema2-dmeph-es
136 bhs-apma2-phen-gs
137 bhs-apma2-thoph-es
138 2py-apma2-phen-es

25 139 im-a24thima2-phen-es
140 gua-aepi2-phen-es
141 2py-mea2-phen-es
142 gua-a24thima2-phen-es
143 2py-a24thima2-thaph-es
30 144 gua-apma2-4clph-es
145 bhs-apma2-phen-f2es
146 bhs-inda2-phen-es
147 bim-a24thima2-dbph-es
148 bim-apma2-phen-ms
35 149 gua-a23thima2-thoph-es
150 pippy-apma2-phen-es
151 bhs-apma2-meph-es
152 2py-apma2-phen-as
153 gua-mea2-phen-es
40 154 bhs-me35thima2-phen-es
155 bhs-pdagk-phen-es
156 bim-42thiaz2-phen-es
157 2py-pipeme2-phen-es
158 bim-me25thima2-phen-es
45 159 gua-dibema2-phen-es
160 2py-apma2-oxph-es
161 bhs-a24thima2-3clph-es

- 162 bim-pyma2-phen-es
- 163 bhs-edia2-phen-es
- 164 imhs-a24thima2-phen-es
- 165 gua-dibema2-thoph-es
- 5 166 bim-a24thima2-4clph-es
- 167 bim-apma2-phen-ps
- 168 gua-apma2-dm -es
- 169 2py-a24thima2-phen-mals
- 170 2py-dibema2-4clph-es
- 10 171 bhs-dibema2-meph-es
- 172 bim-aof-phen-es
- 173 bhs-pipeme2-phen-es
- 174 gua-35thima2-meph-es
- 175 bim-aaf-phen-es
- 15 176 bim-dibema2-4clph-es
- 177 bim-a24thima2-2pyph-es
- 178 bim-a24thima2-yrph-es
- 179 bim-35thima2-4clph-es
- 180 bhs-aepi2-phen-es
- 20 181 bim-pipa2-phen-es
- 182 gua-a23thima2-dmeph-es
- 183 2py-a24thima2-yrph-es
- 184 gua-a24thima2-dmeoph-es
- 185 bhs-42thiaz2-phen-es
- 25 186 bim-mepipe2-phen-es
- 187 2py-chex2-phen-es
- 188 bhs-prodia2-phen-es
- 189 gua-bam2-dmeph-es
- 190 bhs-me25thima2-phen-es
- 30 191 thpym-a24thima2-phen-es
- 192 bim-pipa2-dmeph-es
- 193 bhs-dibema2-phen-es
- 194 gua-a24thima2-thoph-es
- 195 2py-pipa2-thoph-es
- 35 196 clim-apma2-phen-es
- 197 bhs-chex2-phen-es
- 198 gua-a24thima2-phen-es
- 199 gua-a24thima2-meph-es
- 200 bhs-a24thima2-dmeoph-es
- 40 201 2py-apma2-24pym-es
- 202 2py-a24thima2-phen-pms
- 203 gua-a24thima2-4pyph-es
- 204 bim-apma2-3clph-es
- 205 gua-apma2-hdb-es
- 45 206 2py-bam2-meph-es
- 207 bhs-a24thima2-phen-es
- 208 gua-pyma2-phen-es

H 0 3 . 1 1 . 0 0

- 209 bim-a24thima2-thoph-es
210 gua-mepipe2-phen-es
211 bim-apma2-4clph-es
212 2py-42thiaz2-phen-es
5 213 bim-apma2-24pym-es
214 bhs-a23thima2-dmeph-es
215 gua-apma2-dbph-es
216 gua-me35thima2-phen-es
217 bim-35thima2-phen-es
10 218 gua-apma2-thaph-es
219 bim-35thima2-thoph-es
220 gua-apma2-phen-f2es
221 2py-apma2-3clph-es
222 gua-apma2-thoph-es
15 223 bim-pipa2-meph-es
224 2py-aof-phen-es
225 bhs-35thima2-dmeph-es
226 bhs-hexa-phen-es
227 bim-pipa2-4clph-es
20 228 bhs-apma2-phen-pms
229 bim-a23thima2-dmeph-es
230 2py-me42thiaz2-phen-es
231 bim-a24thima2-phen-gs
232 bim-apma2-dmeph-es
25 233 gua-a23thima2-4clph-es
234 bim-a24thima2-phen-mals
235 2py-apma2-phen-ms
236 bhs-a24thima2-ioph-es
237 bim-a24thima2-phen-es
30 238 2py-pdagk-phen-es
239 gua-a24thima2-phen-ps
240 2py-pipa2-phen-es
241 2py-aepi2-phen-es
242 2py-a24thima2-thoph-es
35 243 ~~bhs-bam2-dmeph-es~~
244 bim-hexa-phen-es
245 bim-a24thima2-meph-es
246 bhs-me42thiaz2-phen-es
247 am2py-a24thima2-phen-es
40 248 bim-apma2-meph-es
249 bim-me35thima2-phen-es
250 gua-pipa2-phen-es
251 bhs-a24thima2-oxph-es
252 2py-pipa2-dmeph-es
45 253 2py-apma2-4pyph-es
254 bhs-35thima2-thoph-es
255 gua-me42thiaz2-phen-es

H 0 3 . 1 1 0 0

- 256 bim-a24thima2-thaph-es
257 gua-a24thima2-phen-as
258 2py-a24thima2-phen-f2es
259 2py-a24thima2-dbph-es
5 260 bim-35thima2-meph-es
261 bim-apma2-phen-es
262 bim-a24thima2-phen-pms
263 bim-chex2-phen-es
264 bim-a24thima2-dmeph-es
10 265 bim-mea2-phen-es
266 2py-apma2-thoph-es
267 dimethpym-a24thima2-phen-es
268 2py-dibema2-thoph-es
269 2py-apma2-dmeoph-es
15 270 gua-dibema2-4clph-es
271 bhs-pipa2-phen-es
272 qua-edia2-phen-es
273 gua-apma2-dmeph-es
274 2py-edia3-phen-es
20 275 gua-a23thima2-meph-es
276 bim-pdagk-phen-es
277 gua-apma2-phen-pms
278 bhs-mea2-phen-es
279 bim-35thima2-dmeph-es
25 280 bhs-aof-phen-es
281 2py-prodia2-phen-es
282 bim-inda2-phen-es
283 bhs-bam2-thoph-es
284 bim-apma2-4pyph-es
30 285 2py-aaf-phen-es
286 2py-bam2-phen-es
287 bhs-apma2-dm -es
288 2py-penta-phen-es
289 gua-aof-phen-es
35 290 im -apma2-phen-es
291 gua-pipa2-4clph-es
292 bim-apma2-ioph-es
293 bim-bam2-meph-es
294 gua-pipa2-meph-es
40 295 bhs-apma2-thaph-es
296 bhs-apma2-2pyph-es
297 bim-apma2-dmeoph-es
298 amim-apma2-phen-es
299 dhim-apma2-phen-es
45 300 bhs-a24thima2-phen-ps
301 2py-a23thima2-dmeph-es
302 gua-pipa2-thoph-es

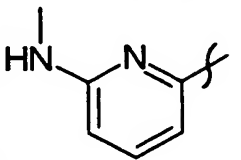
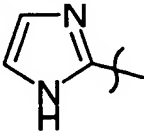
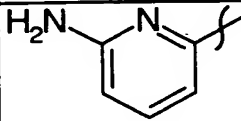
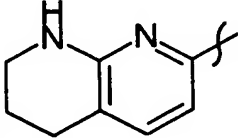
H 03.11.00

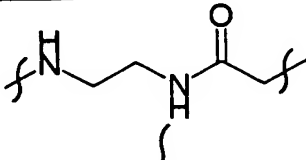
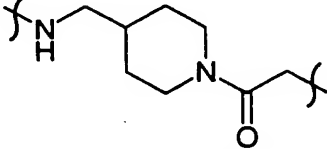
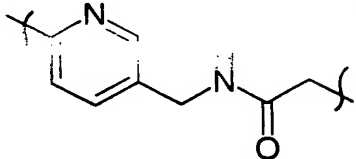
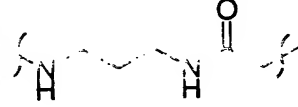
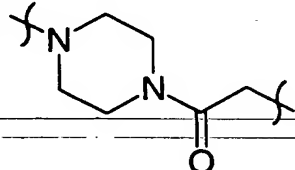
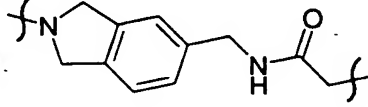
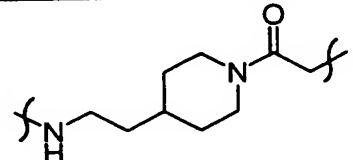
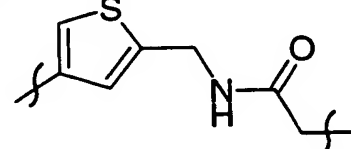
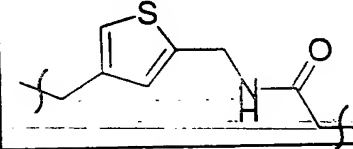
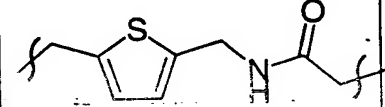
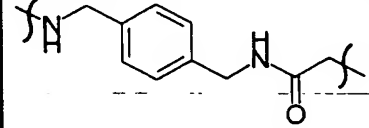
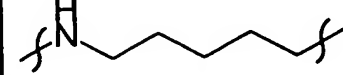
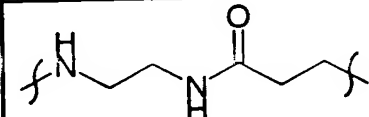
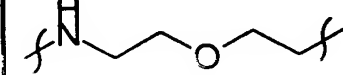
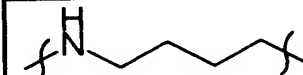
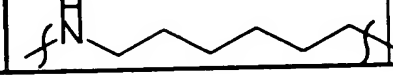
- 303 bim-a23thima2-meph-es
 304 2py-bam2-dmeph-es
 305 bhs-a24thima2-thoph-es
 306 bhs-apma2-phen-mals
 5 307 bhs-a23thima2-meph-es
 308 bim-buta-phen-es
 309 2py-apma2-reph-es
 310 gua-dibema2-meph-es
 311 2py-a24thima2-hdb-es
 10 312 gua-a24thima2-4clph-es
 313 bhs-pipa2-thoph-es
 314 gua-a24thima2-3clph-es
 315 gua-a24thima2-oxph-es
 316 bim-bam2-dmeph-es
 15 317 bim-apma2-thoph-es
 318 bim-apma2-oxph-es
 319 2py-a24thima2-phen-es
 320 bhs-a24thima2-phen-es
 321 bim-prodia2-phen-es
 20 322 2py-a24thima2-dm -es
 323 bhs-pyma2-phen-es
 324 bim-a24thima2-phen-f2es
 325 2py-a23thima2-phen-es
 326 gua-a24thima2-24pym-es
 25 327 2py-35thima2-4clph-es
 328 bhs-dibema2-dmeph-es

In der vorstehenden Liste werden die folgenden Abkürzungen für die Bausteine A, E', G' und L verwendet.

30	A =	Abkürzung	A =	Abkürzung
		2py		thpym
35		dhim		bhs
40		bim		gua
		imhs		amim
45		dimethpym		clim

Handwritten text: 11.03.1900

5		mam2py		im
10		am2py		pippy

	E' =	Abkürzung	E' =	Abkürzung
15		edia2		mepipe2
20		pyma2		prodia2
25		pipa2		inda2
30		aeipi2		35thima2
35		me35thima2		me25thima2
40		dibema2		penta
45		edia3		aof
		buta		hexa





62

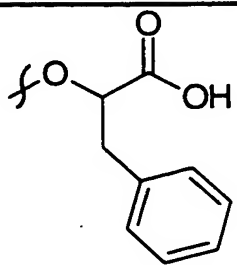
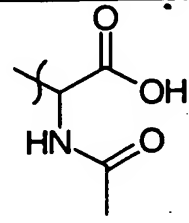
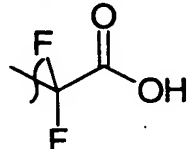
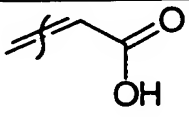
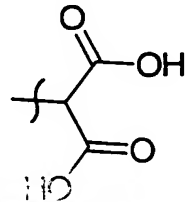
		aaf		mea2
5		42thiaz2		pipeme2
10		chex2		me42thiaz2
15		bam2		a23thima2
20		apma2		a24thima2
25		pdagk		

Die Bindung zum Baustein L soll in Verbindung mit L = as als Doppelbindung verstanden werden.

G' =	Abkürzung	G' =	Abkürzung
30	24pym		hdb
35	dmeoph		dmeoph
40	dm		meph
45			

5		thoph		3clph ...
10		thaph		oxph
15		2pyph		ioph
20		4clph		yrph
25		phen		4pyph
30		dbph		reph
35				

	L =	Abkürzung	L =	Abkürzung
40		es		ps
45		gs		ms

5		pms		nes
10		f2es		as
15		mals		

- 20 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und damit auch die Verbindungen der Formel I' sowie die zu ihrer Herstellung verwendeten Ausgangsstoffe lassen sich nach dem Fachmann bekannten Methoden der organischen Chemie herstellen, wie es in Standardwerken wie z.B. Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Thieme-Verlag, Stuttgart, oder March "Advanced Organic Chemistry", 4th Edition, Wiley & Sons, beschrieben ist. Weitere Herstellungsverfahren sind auch in R. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", Weinheim 1989 beschrieben, insbesondere die Herstellung von Alkenen, Alkinen, Halogeniden, Aminen, Ethern, Alkoholen, Phenolen, Aldehyden, Ketonen, Nitrilen, Carbonsäuren, Estern, Amiden und Säurechloriden.

- Die Synthese von Verbindungen der Formel I kann entweder nach "klassischer" Methode in Lösung oder an einem polymeren Träger durchgeführt werden, wobei jeweils Reaktionsbedingungen verwendet wurden, wie sie für die jeweiligen Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann auch von an sich bekannten, hier nicht erwähnten Varianten Gebrauch gemacht werden.

- 40 Die allgemeine Synthese von Verbindungen der Formel I ist in den Schemata 1-7 beschrieben. Sofern nicht anders angegeben, sind sämtliche Ausgangsmaterialien und Reagenzien käuflich, oder lassen sich aus käuflich erhältlichen Vorprodukten nach gängigen Methoden herstellen.

Anelierte 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-azepindione vom Typ **II** sind bekannt und lassen sich nach bekannten Methoden, z.B. ausgehend von Anthranilsäureestern bzw. den entsprechenden Heterocyclen-Analogen über Dieckmann-Kondensation und anschließende Decarboxylierung darstellen, wie es in folgenden Publikationen beschrieben ist: J. Am. Chem. Soc. 80, 1958, 2172-2178; J. Chem. Soc. 1959, 3111; J. Chem. Soc. 1934, 1326; Arch. Pharm. 324, 1991, 579-581. Die Herstellung von 3,4-Dihydro-1H-azepin-2,5-dion ist in Heterocycles 8, 1977, 345-350, beschrieben.

10

Die Überführung in Verbindungen des Typs **III** erfolgt generell nach dem Fachmann bekannten Methoden, wie sie z.B. in Larock, "Comprehensive Organic Transformations", Weinheim 1989, S. 167ff beschrieben sind, wobei auch hier nicht erwähnte Methoden zur Anwendung kommen können. Bevorzugt lassen sich Verbindungen der

15 allgemeinen Formel **III** durch Umsetzung der Ketone **II** mit einem Phosphonester der allgemeinen Formel

$(EtO)_2P(=O)(X)_2$ ($X = CR_1R_2$)₂-COOSG1 in Gegenwart einer Base herstellen.

20

Die Reaktion findet bevorzugt in einem polaren aprotischen Lösungsmittel statt, wie z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan; Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid oder Acetamid; Dimethylsulfoxid, Sulfolan; N-Methylpyrrolidon, 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU), 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon; in einem Temperaturbereich -je nach Art des verwendeten Solvens- von -40°C bis zum Siedepunkt des entsprechenden Lösungsmittels.

Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkalimetallcarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, ein Alkoholat wie z.B. Natriummethanolat, Kaliumtert.butanolat, eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder Alkalimide wie Lithiumdiisopropylamid, Lithium-, Natrium- oder Kaliumbis-(trimethylsilyl)-amid dienen.

Die Umsetzung zu **IV** wird durch Hydrierung der Doppelbindung unter Standardbedingungen durchgeführt. Auch hier kann von an sich bekannten aber nicht erwähnten Varianten Gebrauch gemacht werden. Bevorzugt wird die Hydrierung in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators, wie z.B. Pd auf Aktivkohle, Pt, PtO₂, Rh auf Al₂O₃ in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur von 0-150°C und einem Druck von 1-200bar durchgeführt; der Zusatz einer Säure wie

45 z.B. Essigsäure oder Salzsäure kann vorteilhaft sein. Besonders

bevorzugt ist die Hydrierung in Gegenwart von 5-10% Pd auf Aktivkohle.

Als Lösungsmittel können alle gängigen inerten Lösungsmittel verwendet werden wie z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Heptan, Petrolether, Toluol, Benzol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Methyl-tert.butylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan; Glycolether wie Ethylenglycolmonomethylether oder -monoethylether, Ethylenglycoldimethylether; Ketone wie Aceton, Butanon; Amide wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid oder Acetamid; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid, Sulfolan; Pyridin, N-Methylpyrrolidon, 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU), 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon, Wasser oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Die Darstellung von Verbindungen des Typs V erfolgt durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel A-E-X¹ (VI), wobei der Rest X¹ für eine übliche Abgangsgruppe steht, beispielsweise Halogen wie Chlor, Brom, Iod oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl substituiertes Aryl- oder Alkylsulfonyl wie z.B. Toluolsulfonyl, Trifluormethansulfonyl und Methylsulfonyl oder eine andere äquivalente Abgangsgruppe. Die Reaktion findet bevorzugt in einem inerten Lösungsmittel statt (wie zuvor beschrieben) unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. einer Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes IV bewirkt, in einem Temperaturbereich von -40°C bis zum Siedepunkt des entsprechenden Lösungsmittels.

Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkalimetallcarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, ein Alkoholat wie z.B. Natriummethanolat, Kaliumtert.butanolat, eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder Alkaliamide wie Lithiumdiisopropylamid, Lithium-, Natrium- oder Kaliumbis-(trimethylsilyl)-amid dienen.

Abspaltung der Schutzgruppe SG1 nach Standardbedingungen (s. unten) führt zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I. Für den Fall SG1 gleich Cl-4-Alkyl oder Benzyl entsprechen die Verbindungen der allgemeinen Formel V direkt den Verbindungen des Typs I.

Alternativ zu dieser Synthesestrategie lassen sich Verbindungen des Typs I auch über VII als Zwischenprodukt herstellen, wobei auch hier Reaktionsbedingungen verwendet werden, wie sie dem Fachmann bekannt und in Standardwerken beschrieben sind. Die Herstellung der Verbindung VII erfolgt durch Umsetzung von Verbindungen des Typs IV mit Resten der allgemeinen Formel D_E-E-X^2 (VIII) unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die Darstellung von V aus IV und VI schon beschrieben wurden. X^2 steht hier für eine geeignete Abgangsgruppe, wie sie schon für X^1 beschrieben wurde, und D_E für CN, N_3 oder eine geschützte Amino- oder Säurefunktion der allgemeinen Formel NSG3 oder COOSG2. Der Aufbau der Fragmente D_E-E bzw. A-E erfolgt -abhängig von der eigentlichen Struktur von E- durch Abspaltung der Schutzgruppen und Ankopplung der restlichen Fragmente nach Standardmethoden, z.B. Amidkupplungen. Die Einführung von A erfolgt dann analog zu den in den Schemata 3-7 beschriebenen Umsetzungen.

20

25

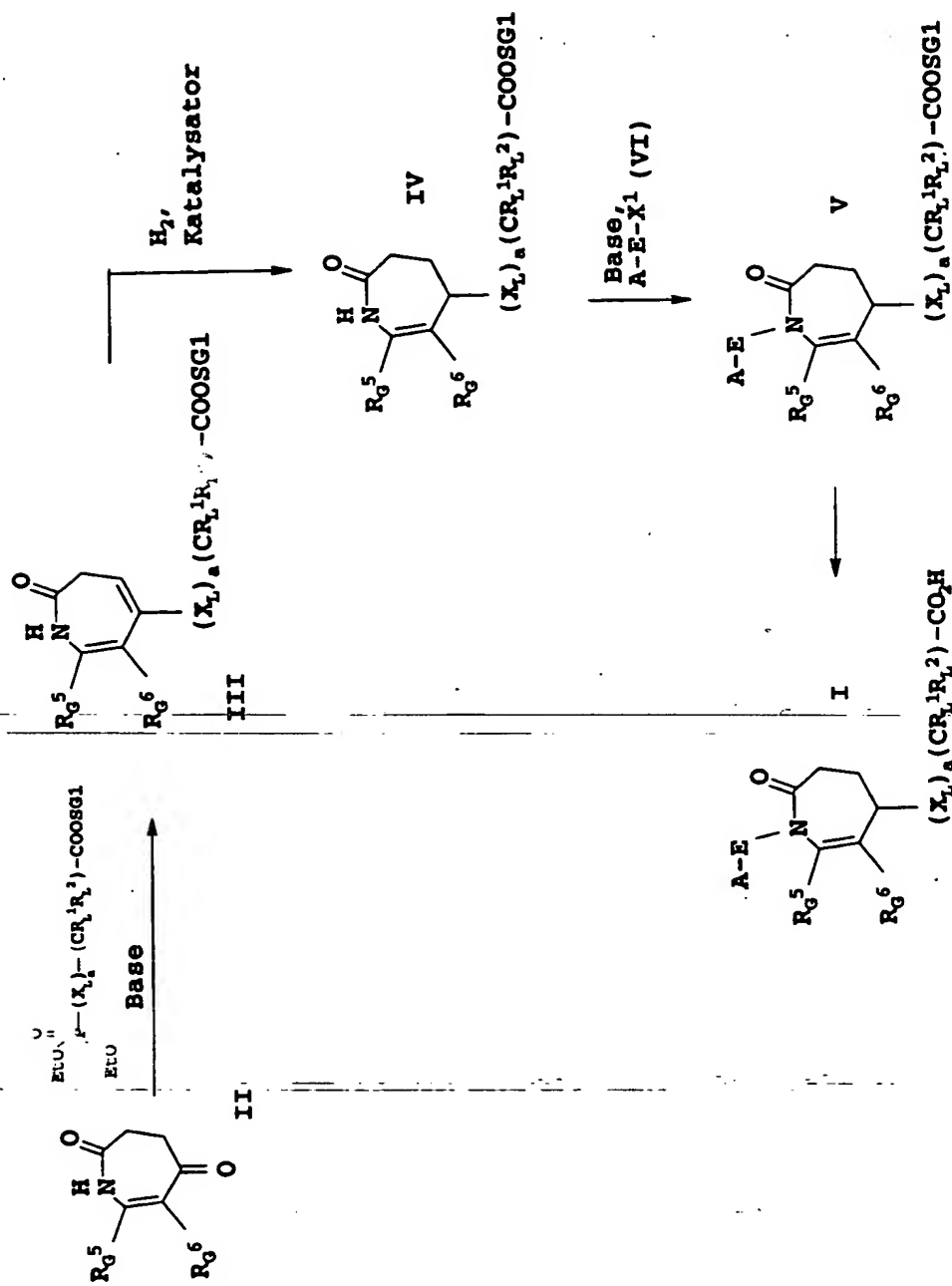
30

35

40

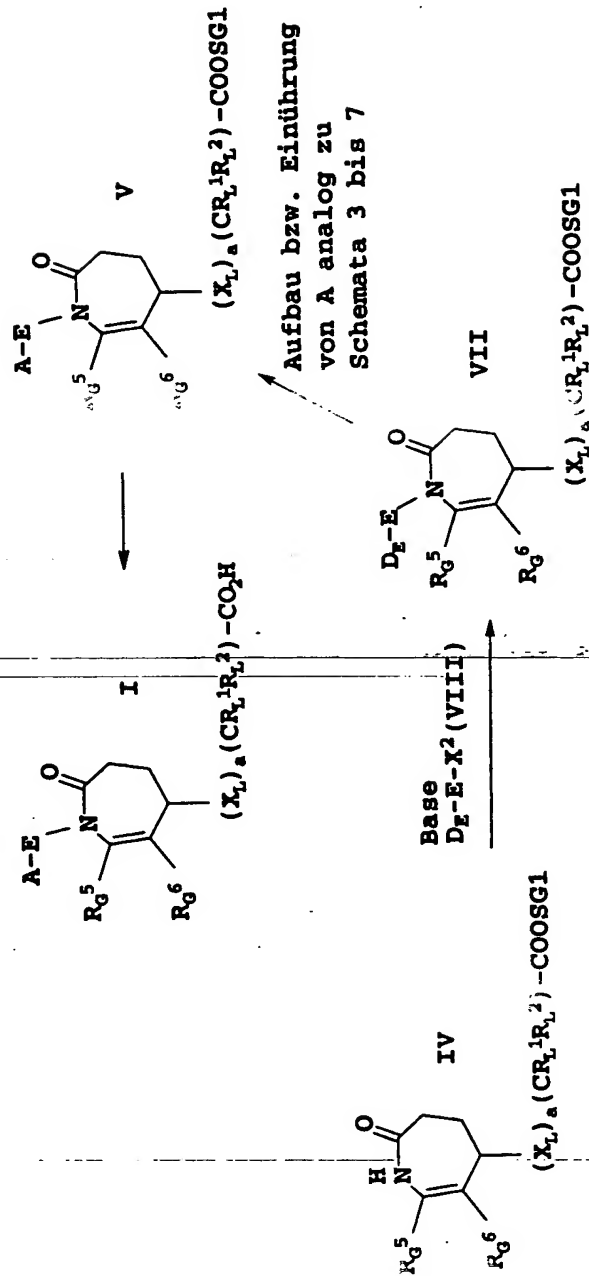
45

Schema 1



NO. 1100

noch Schema 1

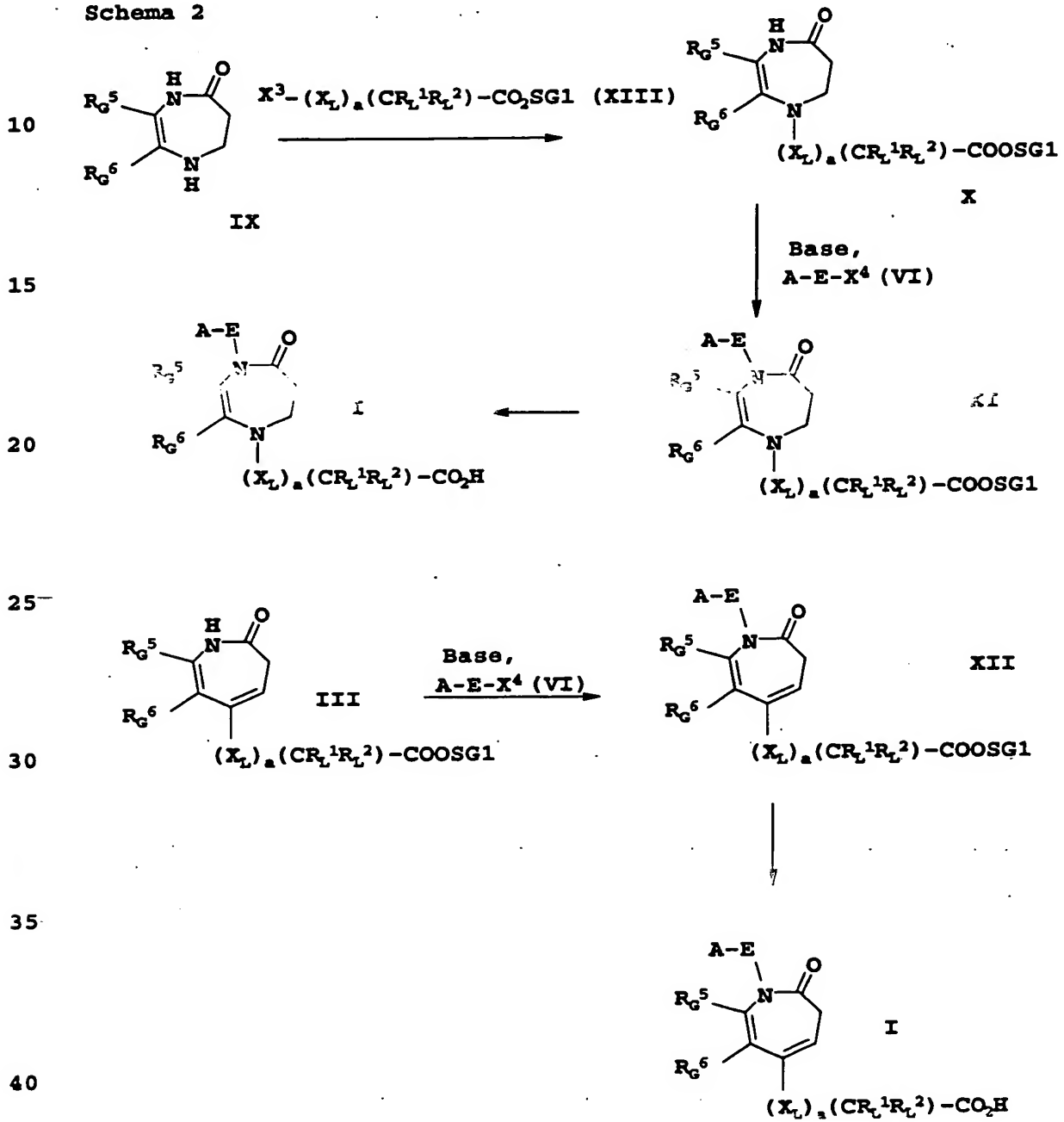


H 03.11.00

Verbindungen der Formel I, in denen in Strukturelement G W_G für ein Strukturelement der Formel I_{WG}^1 steht, lassen sich gemäß Schema 2 herstellen.

5

Schema 2



Ausgangspunkt der Synthese sind Verbindungen des Typs **IX**, die entweder bekannt sind bzw. dem Fachmann nach bekannten Methoden zugänglich sind, wie es z.B. in J. Am. Chem. Soc. 71, 1949, 1985 beschrieben ist. Alkylierung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel **XIII** (X^3 , X^4 = übliche Abgangsgruppe) unter üblichen Reaktionsbedingungen führt zu **X**. Die weiteren Umsetzungen zu **I** verlaufen dann analog zu Schema 1 über Verbindungen des Typs **XI**.

Für den Fall, daß in Strukturelement G W_G für ein Strukturelement der Formel I_{WG}^3 steht, können Verbindungen des Typs **III** analog zur Herstellung von **V** in Verbindungen des Typs **XII** und anschließend in **I** überführt werden (Schema 2).

Die Kupplung der einzelnen Fragmente und die Abspaltung der Schutzgruppen kann nach bekannten Verfahren erfolgen (s. Larock, "Comprehensive Organic Transformations; Schutzgruppen: Greene, T., "Protective Groups in Organic Synthesis", New York 1991), im Falle von Amidbindungen auch analog den Methoden der Peptidsynthese, wie in Standardwerken z.B. in Bodanszky "The Practice of Peptide Synthesis", 2nd Edition, Springer-Verlag 1994, und Bodanszky "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, beschrieben ist. Eine allgemeine Übersicht der gängigen Methoden zur Peptidsynthese und eine Auflistung geeigneter Reagenzien ist weiterhin zu finden in NOVABIOCHEM 1999 "Catalog and Peptide Synthesis Handbook".

Die genannten Amidkupplungen können mithilfe gängiger Kupplungsreagenzien unter Verwendung von geeignet geschützten Amino- und Carbonsäure-Derivaten durchgeführt werden. Eine andere Methode besteht in der Verwendung voraktivierter Carbonsäure-Derivate, vorzugsweise von Carbonsäurehalogeniden, symmetrischen oder gemischten Anhydriden oder sogenannter Aktivester, die üblicherweise zur Acylierung von Aminen verwendet werden. Diese aktivierten Carbonsäure-Derivate können auch in-situ hergestellt werden.

Die Kupplungen lassen sich in der Regel in inerten Lösungsmitteln in Gegenwart eines säurebindenden Mittels durchführen, vorzugsweise einer organischen Base wie z.B. Triethylamin, Pyridin, Diisopropylethylamin, N-Methylmorpholin, Chinolin; auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxids, -carbonats oder -hydrogencarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Caesiums kann günstig sein.

Die Reaktionszeit liegt je nach verwendeten Bedingungen zwischen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen -40°C und 140°C , vorzugsweise zwischen -20°C und 100°C .

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Heptan, Petrolether, Toluol, Benzol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Methyl-tert.butylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan; Glycolether wie Ethylenglycolmonomethylether oder -monoethylether, Ethylenglycoldimethylether; Ketone wie Aceton, Butanon; Amide wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid oder Acetamid; Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid, Sulfolan; N-Methylpyrrolidon, 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU), 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon, Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat (Essigester); Wasser; oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

- Als Schutzgruppen SG können alle dem Fachmann aus der Peptidsynthese bekannten und gängigen Schutzgruppen verwendet werden, wie sie auch in den oben genannten Standardwerken beschrieben sind.
- Die Abspaltung der Schutzgruppen in den Verbindungen der Formel V, VII, XI und XII erfolgt ebenfalls nach Bedingungen, wie sie dem Fachmann bekannt sind und z.B. von Greene und Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Edition, Wiley & Sons, 1991, beschrieben sind.
- Bei Schutzgruppen wie SG3 handelt es sich um sogenannte N-terminale Aminoschutzgruppen; bevorzugt sind hier Boc, Fmoc, Benzyloxycarbonyl (Z), Acetyl, Mtr.
- SG1 und SG2 stehen für Säureschutzgruppen bevorzugt sind hier C1-4-Alkyl wie z.B. Methyl, Ethyl, tert-Butyl, oder auch Benzyl oder Trityl, oder auch polymer gebundene Schutzgruppen in Form der handelsüblichen Polystyrol-Harze wie z.B. 2-Chlortritylchloridharz oder Wang-Harz (Fa. Bachem, Fa. Novabiochem).
- Die Abspaltung säurelabiler Schutzgruppen (z.B. Boc, tert-Butyl, Mtr, Trityl) kann -je nach verwendeter Schutzgruppe- mit organischen Säuren wie Trifluoressigsäure (TFA), Trichloressigsäure, Perchlorsäure, Trifluorethanol; aber auch anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure erfolgen, wobei die Säuren generell im Überschuß eingesetzt werden. Bevorzugt werden HCl oder TFA verwendet. Im Falle von Trityl kann der Zusatz von Thiolen wie z.B. Thioanisol oder Thiophenol vorteilhaft sein. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische Lösungsmittel, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure;

Ether wie THF oder Dioxan; Amide wie DMF oder Dimethylacetamid; halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Isopropanol; oder Wasser. Es kommen auch Gemische der genannten Lösungsmittel in Frage. Die Reaktionstemperatur für diese Umsetzungen liegt zwischen -10°C und 50°C , vorzugsweise arbeitet man in einem Bereich zwischen 0°C und 30°C .

Basenlabile Schutzgruppen wie Fmoc werden durch Behandlung mit organischen Aminen wie Dimethylamin, Diethylamin, Morpholin, Piperidin als 5-50% Lösungen in CH_2Cl_2 oder DMF gespalten. Die Reaktionstemperatur für diese Umsetzungen liegt zwischen -10°C und 50°C , vorzugsweise arbeitet man in einem Bereich zwischen 0°C und 30°C .

- 15 Säureschutzgruppen wie Methyl oder Ethyl werden bevorzugt durch basische Hydrolyse in einem inerten Lösungsmittel gespalten. Als Basen werden bevorzugt Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxide, vorzugsweise NaOH, KOH oder LiOH verwendet; als Lösungsmittel kommen alle gängigen inerten Lösungsmittel wie z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Heptan, Petrolether, Toluol, Benzol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Methyl-tert.butylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan; Glycolether wie Ethylenglycolmonomethylether oder -monoethylether, Ethylenglycoldimethylether; Ketone wie Aceton, Butanon; Amide wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid oder Acetamid; Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid, Sulfolan; ; N-Methylpyrrolidon,
- 30 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU), 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Wasser oder Gemische der genannten Lösungsmittel zum Einsatz. Der Zusatz eines Phasentransferkatalysators kann -je nach verwendetem Lösungsmittel bzw. -gemischs von Vorteil sein.
- 35 Die Reaktionstemperatur für diese Umsetzungen liegt generell zwischen -10°C und 100°C .

- Hydrogenolytisch abspaltbare Schutzgruppen wie Benzyloxycarbonyl (Z) oder Benzyl können z.B. durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Katalysators (z.B. eines Edelmetallkatalysators auf Aktivkohle als Träger) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich die oben angegebenen, insbesondere Alkohole wie Methanol, Ethanol; Amide wie DMF oder Dimethylacetamid; Ester wie Ethylacetat. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei einem Druck von
- 45 1-200bar und Temperaturen zwischen 0° und 100°C durchgeführt; der Zusatz einer Säure wie z.B. Essigsäure oder Salzsäure kann vor-

teilhaft sein. Als Katalysator wird bevorzugt 5-10% Pd auf Aktivkohle verwendet.

- Der Aufbau von Bausteinen des Typs E erfolgt generell nach dem
- 5 Fachmann bekannten Methoden; die verwendeten Bausteine sind entweder käuflich oder nach literaturbekannten Methoden zugänglich. Die Synthese einiger dieser Bausteine ist exemplarisch im experimentellen Teil beschrieben.
- 10 Für den Fall, daß die in den Verbindungen des Typs VI und VIII enthaltenden Fragmente Q_E bzw. X_E für einen Hetaryl-Rest stehen, so sind die verwendeten Bausteine entweder käuflich oder nach dem Fachmann bekannten Methoden zugänglich. Eine Vielzahl Herstellungsmethoden sind in Houben-Weyls "Methoden der organischen
- 15 Chemie" ausführlich beschrieben (Bd. E6: Furane, Thiophene, Pyrrole, Indole, Benzothiophene, -furane, -pyrrole; Bd. E7: Chino- line, Pyridine, Bd. E8: Isoxazole, Oxazole, Thiazole, Pyrazole, Imidazole und deren benzoannelierte Vertreter, sowie Oxadiazole, Thiadiazole und Triazole; Bd. E9: Pyridazine, Pyrimidine, Tri- zine, Azepine und deren benzoannelierte Vertreter sowie Purine).
- 20 Auch die Verknüpfung dieser Fragmente zu E kann, je nach Struktur von E, über die Amino- oder Säurefunktion nach Methoden erfolgen, die dem Fachmann bekannt sind.
- 25 Der Aufbau von Strukturen der allgemeinen Formel A-E- D_E erfolgt nach dem Fachmann bekannten Methoden, die z.B. in WO 97/08145 beschrieben sind. Beispiele hierfür sind die Überführung von Verbindungen der allgemeinen Formel:
- 30 $HNR_E^{11} - E_{A1} - D_E$ (XIV)
 $NC - E_{A2} - D_E$ (XV)
 in Verbindungen der allgemeinen Formel:
 $A - HNR_E^{11} - E_{A1} - D_E$ (XVI)
 $A - E - D_E$ (XVII)
- 35 Die Gruppierungen E_{A1} und E_{A2} in den Formeln XIV-XVIII stehen für Strukturfragmente, die nach einer entsprechenden Modifikation (z.B. Umsetzung mit geeigneten Reagenzien oder Kupplung mit entsprechenden Bausteinen) in der Gesamtheit das Strukturfragment
- 40 A-E bilden. Diese Bausteine können dann entweder direkt -im Fall der entsprechenden freien Amine bzw. Carbonsäuren- oder nach Abspaltung der Schutzgruppen- zu Verbindungen der allgemeinen Formel I (Schema 1 und 2) umgesetzt werden. Prinzipiell kann A jedoch auch, wie in Schema 1 beschrieben, in Verbindungen des Typs
- 45 IV eingeführt werden, wobei die angeführten Reaktionsbedingungen

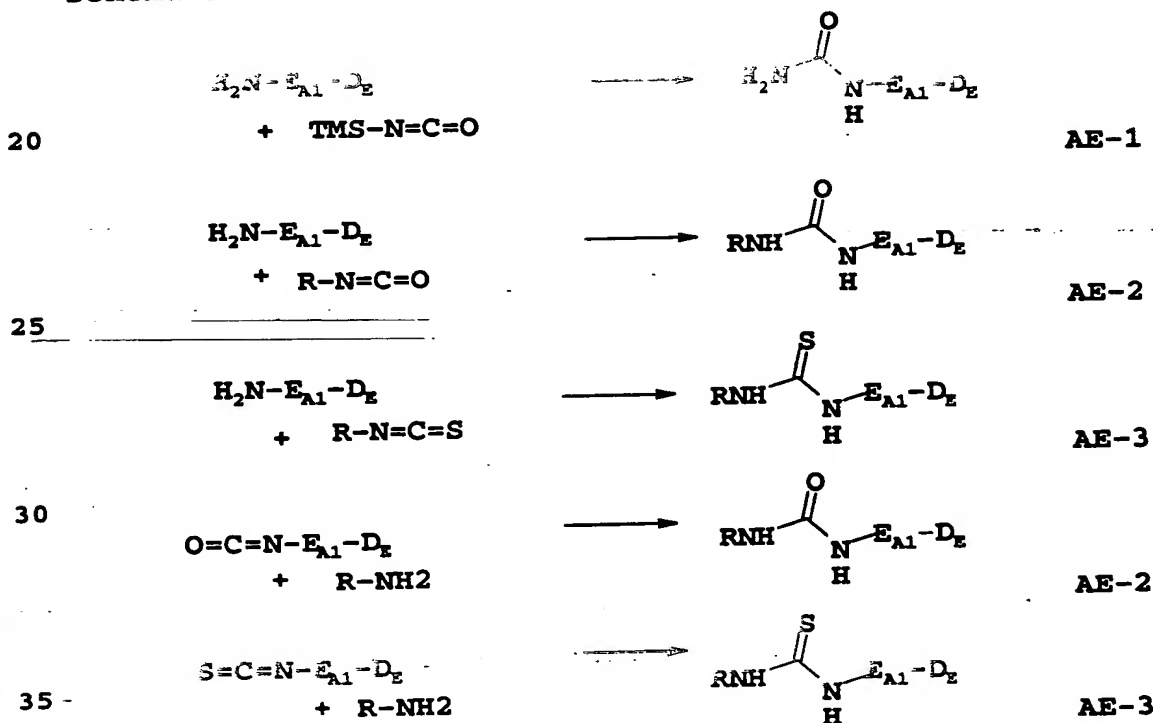
genauso wie hier nicht beschriebene Varianten zum Einsatz kommen können.

In den Schemata 3-7 sind eine Reihe der Methoden zur Einführung von A exemplarisch beschrieben, wobei jeweils Reaktionsbedingungen verwendet wurden, wie sie für die jeweiligen Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann auch von an sich bekannten, hier nicht erwähnten Varianten Gebrauch gemacht werden.

- 10 Harnstoffe bzw. Thioharnstoffe (AE-1 bis AE-3) lassen sich nach gängigen Methoden der organischen Chemie herstellen, z.B. durch Umsetzung eines Isocyanats bzw. eines Thioisocyanats mit einem Amin, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel unter Erwärmen (Houben-Weyl Band VIII, 157ff.) (Schema 3):

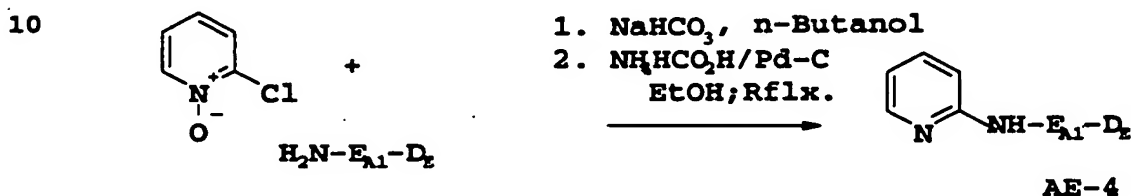
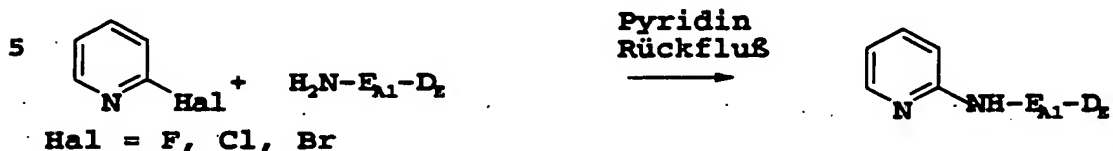
15

Schema 3



- Schema 4 zeigt beispielhaft die Darstellung von Verbindungen des Typs AE-4, wie es z.B. von Blakemoore et al. in *Eur. J. Med. Chem.* 1987 (22) 2, 91-100, oder von Misra et al. in *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1994 4 (18), 2165-2170 beschrieben ist.

Schema 4



15

Unsubstituierte oder cycl. Guanidin-Derivate der allgemeinen Formel AE-5 und AE-6 lassen sich mittels käuflicher oder einfach zugänglichen Reagenzien herstellen, wie z.B. in Synlett 1990, 745, J. Org. Chem. 1992, 57, 2497, Bioorg. Med. Chem. 1996, 6, 1185-1208; Bioorg. Med. Chem. 1998, 1185, oder Synth. Comm. 1998, 28, 741-746, beschrieben (Schema 5).

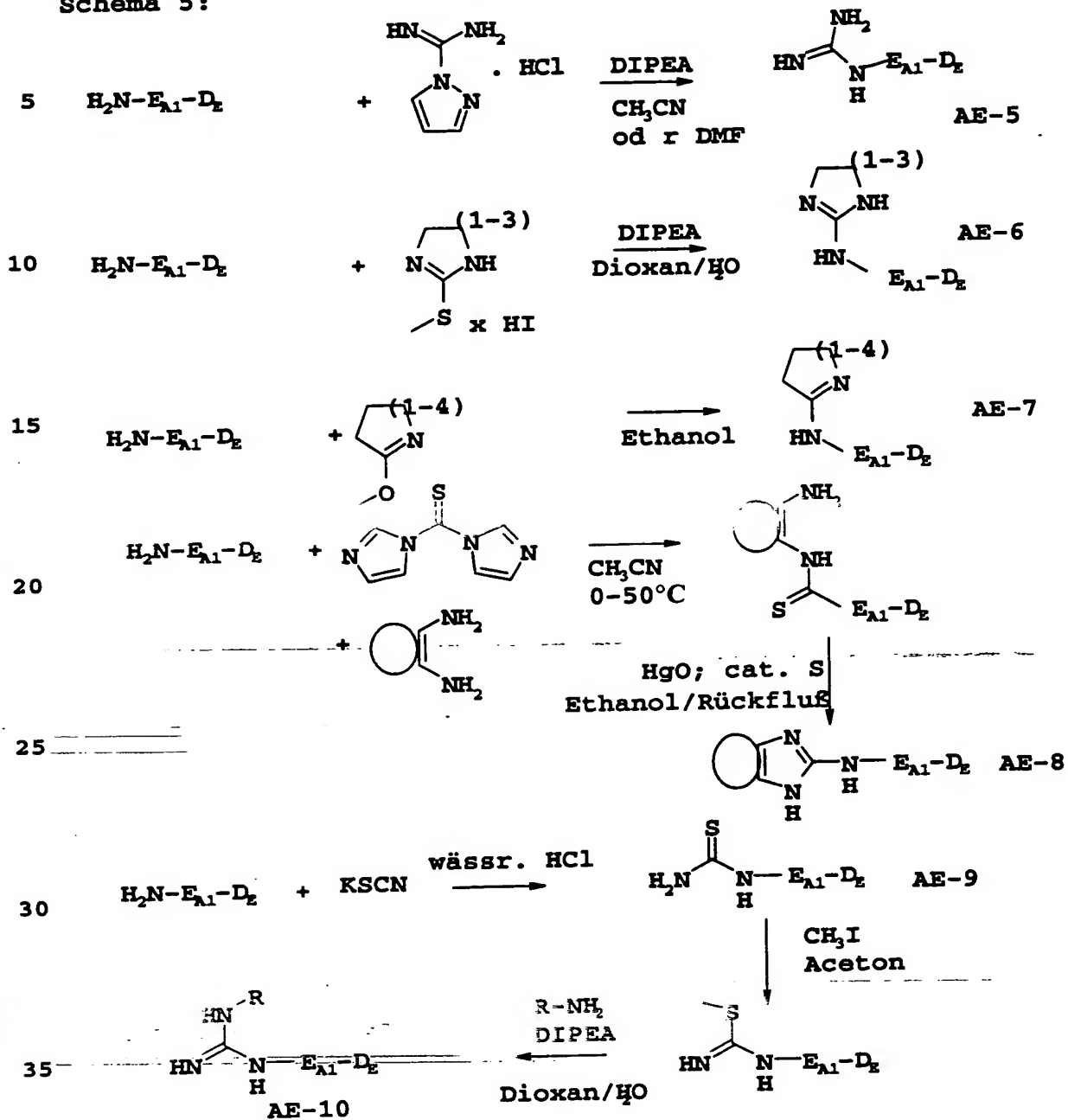
Die Darstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel AE-7 kann analog zu US 3,202,660, Verbindungen der Formel AE-9, AE-10, AE-11 und AE-12 analog zu WO-97/08145 erfolgen. Verbindungen der Formel AE-8 lassen sich, wie in Schema 6 gezeigt, z.B. gemäß der von Perkins et al., Tetrahedron Lett. 1999, 40, 1103-1106, beschriebenen Methode herstellen. Schema 5 gibt eine Übersicht über die Synthese der genannten Verbindungen an, wobei der Kreis in AE-8 für ein ankondensiertes cyclisches System, wie beispielsweise Aryl oder Hetaryl steht.

Verbindungen der allgemeinen Formel AE-13 lassen sich analog zu Froeyen et al., Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. 1991, 53, 283-293, AE-14 analog zu Yoneda et al., Heterocycles 1998, 15 N'-1, Spec. Issue, 341-344 (Schema 6) herstellen. Die Darstellung entsprechender Verbindungen kann auch analog WO 97/36859 erfolgen.

Verbindungen der allgemeinen Formel AE-15 lassen sich gemäß Synthesis 1981, 963-965 bzw. Synth. Comm. 1997, 27 (15), 2701-2707, AE-16 analog zu J. Org. Chem. 1991, 56 (6), 2260-2262 herstellen (Schema 7), wobei der Kreis ein ankondensiertes cyclisches System, wie beispielsweise Aryl, Hetaryl oder Cycloalkyl bedeutet.

45

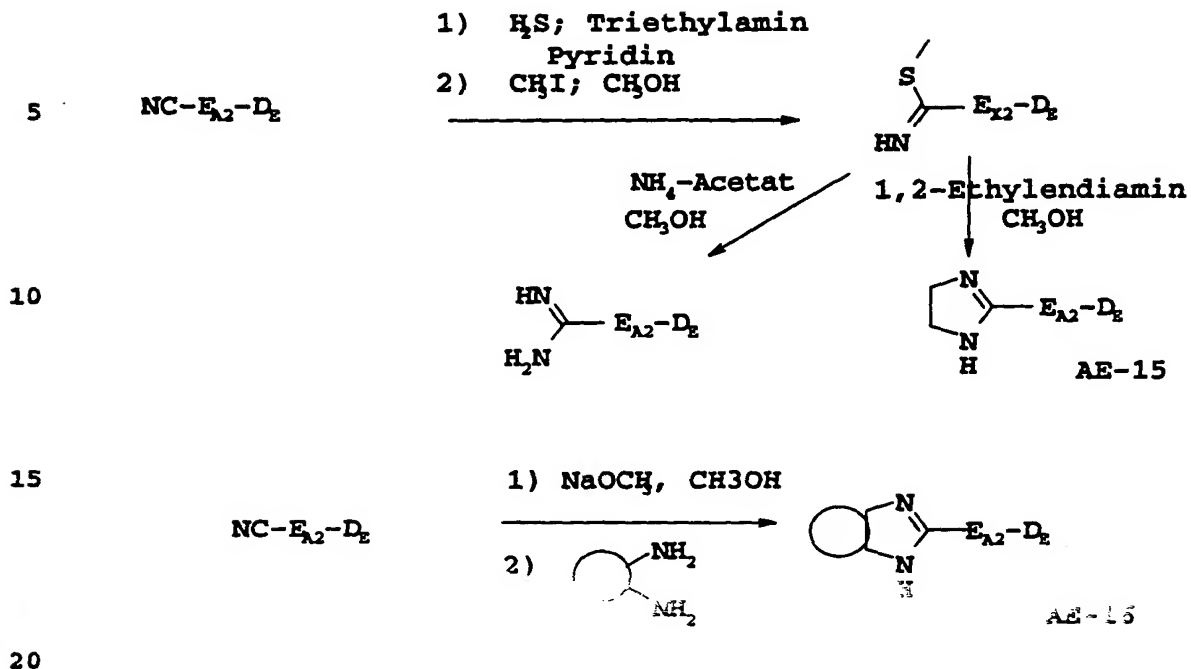
Schema 5:



Schema 7

79

1103.1100



Die Erfindung betrifft ferner Arzneimittelzubereitungen, enthal-
25 tend neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen mindestens eine
Verbindung der Formel I'.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral
oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intrapere-
30 toneal) verabreicht werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen
oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen. Ferner können
die erfindungsgemäßen Verbindungen durch direkten Kontakt mit dem
betroffenen Gewebe eingebracht werden.

35 Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten
sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die täg-
liche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht
bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht
bei parenteraler Gabe.

40 Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen
Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als
Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees,
Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden
45 in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit
den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füll-
stoffen, Konservierungsmitteln, Tabletzensprengmitteln, Fließ-

regulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergierungsmitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991).

- 5 Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

- Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formel I' zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von
- 10 Krankheiten. Die Verbindungen der Formel I' können zur Behandlung von humanen und tierischen Krankheiten verwendet werden. Die Verbindungen der Formel I', die die neuen Verbindungen der Formel I darstellen, binden, wie vorstehend erwähnt an Integrinrezeptoren. Sie eignen sich deshalb, wie vorstehend erwähnt, vorzugsweise als
- 15 Integrin-Rezeptorliganden und zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten in denen ein Integrinrezeptor involviert ist, insbesondere zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Wechselwirkung zwischen Integrinen und ihren natürlichen Liganden fehlreguliert, also überhöht oder erniedrigt ist,
- 20 wie vorstehend beschrieben.

- Vorteilhafterweise können die Verbindungen der Formel I, vorzugsweise die Verbindungen der Formel I' in Kombination mit mindestens einer weiteren Verbindung verabreicht werden, um in einer
- 25 ~~Reihe von Indikationen eine verbesserte Heilwirkung zu erreichen.~~ Diese weiteren Verbindungen können den gleichen oder einen anderen Wirkmechanismus wie die Verbindungen der Formel I aufweisen.

- Die Arzneimittelzubereitungen können daher neben den Verbindungen
- 30 der Formel I, vorzugsweise neben den Verbindungen der Formel I' und den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen mindestens eine weitere Verbindung, abhängig von der Indikation jeweils aus einer der nachstehenden 10 Gruppen ausgewählt, enthalten.

- 35 Gruppe 1: ~~Antagonisten von Blutplättchenaktivierenden Verbindungen und Selectin-Antagonisten~~
Inhibitoren der Blutplättchenadhäsion, -aktivierung oder -aggregation, wie beispielsweise Acetylsalicylsäure, Lysinacetylsalicylat, Pilsacetym, Dipyridamol, Abciximab, Thromboxane-Antagonisten, Fibrinogen-Antagonisten, wie beispielsweise Tirofiban, oder Inhi-
- 40 bitoren der ADP-induzierten Aggregation wie beispielsweise Ticlopidin oder Clopidogrel,
Antikoagulantien, die die Thrombinaktivität oder -bildung verhindern, wie beispielsweise Inhibitoren von IIa, Xa, XIa, IXa oder VIIa,
- 45 Antagonisten von blutplättchenaktivierenden Verbindungen und Selectin-Antagonisten

zur Behandlung von blutplättchenvermitteltem vaskulärem Verschuß.
oder Thrombose, oder

Gruppe 2:

- 5 Inhibitoren der Blutplättchenaktivierung oder -aggregation, wie beispielsweise GPIIb/IIIa-Antagonisten, Thrombin- oder Faktor Xa-Inhibitoren oder ADP-Rezeptor-Antagonisten, Serin-Protease Inhibitoren, Fibrinogen-senkende Verbindungen,
- 10 Selectin-Antagonisten, Antagonisten von ICAM-1 oder VCAM-1 Inhibitoren der Leukozytenadhäsion Inhibitoren der Gefäßwandtransmigration, Fibrinolyse-modulierende Verbindungen, wie beispielsweise Streptokinase, tPA, Plasminogenaktivierungs-Stimulantien, TAFI-Inhibitoren, XIa Inhibitoren oder PAI-1-Antagonisten, Inhibitoren von Komplementfaktoren, Endothelinrezeptor-Antagonisten Tyrosinkinase-Inhibitoren,
- 20 Antioxidantien und Interleukin 8 Antagonisten

zur Behandlung von Myokardinfarkt oder Schlaganfall, oder

Gruppe 3:

- Endothelinantagonisten, ACE-Inhibitoren, Angiotensinrezeptorantagonisten, Endopeptidase Inhibitoren,
- 30 Beta-Blocker, Kalziumkanal-Antagonisten, Phosphodiesterasehemmer und Caspaseinhibitoren

- 35 zur Behandlung von kongestiven Herzversagen, oder

Gruppe 4:

- Thrombininhibitoren, Inhibitoren des Faktors Xa,
- 40 Inhibitoren des Koagulationsweges der zur Thrombinbildung führt, wie beispielsweise Heparin oder niedermolekulare Heparine, Inhibitoren der Blutplättchenadhäsion, -aktivierung oder -aggregation, wie beispielsweise GPIIb-IIIa-Antagonisten oder Antagonisten der durch vWF oder GPIb vermittelten Blutplättchenadhäsion
- 45 und Aktivierung,

82

H 0 5 1 1 0 0

- Endothelinrezeptor-Antagonisten,
Stickstoffoxydsynthasehemmer,
CD44-Antagonisten,
Selectin-Antagonisten,
5 MCP-1-Antagonisten,
Inhibitoren der Signaltransduktion in proliferierenden Zellen,
Antagonisten der durch EGF, PDGF, VEGF oder bFGF vermittelten
Zellantwort und
Antioxidantien
- 10 zur Behandlung von Restenose nach Gefäßverletzung oder Stentim-
plantation, oder
- Gruppe 5:
- 15 Antagonisten der durch EGF, PDGF, VEGF oder bFGF vermittelten
Zellantwort,
Heparin oder niedermolekulare Heparine oder weitere GAGs,
Inhibitoren von MMPs,
Selectin-Antagonisten,
20 Endothelin-Antagonisten,
ACE-Inhibitoren,
Angiotensinrezeptor-Antagonisten und
Glycosylierungshemmer oder AGE-Bildungs-Inhibitoren oder AGE-
Breaker und Antagonisten ihrer Rezeptoren, wie beispielsweise
25 RAGE,
- zur Behandlung von diabetischen Angiopathien oder
- Gruppe 6:
- 30 fetttsenkende Verbindungen,
Selectin-Antagonisten,
Antagonisten von ICAM-1 oder VCAM-1
Heparin oder niedermolekulare Heparine oder weitere GAGs,
Inhibitoren von MMPs,
35 Endothelinantagonisten,
Apolipoprotein A1-Antagonisten,
Cholesterol-Antagonisten,
HMG CoA Reduktase-Inhibitoren,
ACAT Inhibitoren,
40 ACE Inhibitoren,
Angiotensinrezeptorantagonisten,
Tyrosinkinaseinhibitoren,
Proteinkinase C-Inhibitoren,
Kalzium-Kanal-Antagonisten,
45 LDL-Rezeptor-Funktionsstimulantien,
Antioxidantien

LCAT-Mimetika und Freie Radikal-Fänger

zur Behandlung von Atherosklerose oder

5

Gruppe 7:

cytostatische oder antineoplastische Verbindungen,
Verbindungen die die Proliferation inhibieren, wie beispielsweise
Kinaseinhibitoren und

10 Heparin oder niedermolekulare Heparine oder weitere GAGs

zur Behandlung von Krebs, vorzugsweise zur Inhibierung von Tumor-
wachstum oder -metastase, oder

15 Gruppe 8:

Verbindungen zur Anti-resorptiven Therapie,
Verbindungen zur Hormon-Austausch-Therapie, wie beispielsweise
Östrogen- oder Progesteron-Antagonisten,
Rekombinantes humanes Wachstumshormon,

20 Bisphosphonate, wie beispielsweise Alendronate

Verbindungen zur Calcitonintherapie,

Calcitoninstimulantien,

Kalzium-Kanal-Antagonisten,

Knochenbildungsstimulantien, wie beispielsweise Wachstumsfaktora-

25 gonisten,

Interleukin-6-Antagonisten und

Src Tyrosinkinase-Inhibitoren

zur Behandlung von Osteoporose oder

30

Gruppe 9:

TNF-Antagonisten,

Antagonisten von VLA-4 oder VCAM-1,

Antagonisten von LFA-1, Mac-1 oder ICAMs,

35 Komplementinhibitoren,

Immunsuppressiva,

Interleukin-1-, -5- oder -8-Antagonisten und

Dihydrofolatreduktase-Inhibitoren

40 zur Behandlung von rheumatoider Arthritis oder

Gruppe 10:

Collagenase,

PDGF-Antagonisten und

45 MMPs

zur verbesserten Wundheilung.

Unter einer Arzneimittelzubereitungen; enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I, vorzugsweise enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I', gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, abhängig von der Indikation jeweils aus einer der vorstehenden Gruppen ausgewählt, wird eine kombinierte Verabreichung mindestens einer der Verbindungen der Formel I. vorzugsweise einer der Verbindungen der Formel I' mit mindestens einer weiteren Verbindung jeweils ausgewählt aus einer der vorstehend beschriebenen Gruppen und gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffen, verstanden.

Die kombinierte Verabreichung kann durch ein Stoffgemisch, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I, vorzugsweise der Formel I', gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, abhängig von der Indikation jeweils aus einer der vorstehenden Gruppen ausgewählt, aber auch räumlich und/oder zeitlich getrennt erfolgen.

Bei der räumlich und/oder zeitlich getrennten Verabreichung erfolgt die Verabreichung der Komponenten der Arzneimittelzubereitung, die Verbindungen der Formel I, vorzugsweise der Formel I' und die Verbindungen ausgewählt aus einer der vorstehend erwähnten Gruppen räumlich und/oder zeitlich getrennt.

Zur Behandlung von Restenose nach Gefäßverletzung oder Stenting kann die Verabreichungen der Verbindungen der Formel I, vorzugsweise der Formel I' alleine oder in Kombination mit mindestens einer Verbindung ausgewählt aus der Gruppe 4 lokal auf die betroffenen Stellen erfolgen. Auch kann es vorteilhaft sein, die Stents mit diesen Verbindungen zu überziehen.

Zur Behandlung von Osteoporose kann es vorteilhaft sein, die Verabreichung der Verbindungen der Formel I, vorzugsweise der Formel I' in Kombination mit einer antiresorptiven oder Hormonaustausch-Therapie durchzuführen.

Die Erfindung betrifft demnach die Verwendung der vorstehend erwähnten Arzneimittelzubereitungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten.

40

In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung die Verwendung der vorstehend erwähnten kombinierten Arzneimittelzubereitungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von

Blutplättchen vermitteltem vaskulärem Verschuß oder Thrombose bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 1,

Myokardinfarkt oder Schlaganfall

bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 2,

kongestivem Herzversagen

5 bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 3,

Restenose nach Gefäßverletzung oder Stentimplantation

bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 4,

10 diabetischen Angiopathien

bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 5,

Atherosklerose

bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 6,

15

Krebs

bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 7,

Osteoporose

20 bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 8,

Rheumatoider Arthritis

bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 9,

25 Wundheilung

bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 10.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, wobei die Auswahl dieser Beispiele nicht limitierend ist.

30

I. Synthesebeispiele

I.A Vorstufen

Beispiel 1

35 (2-Oxo-2,3-dihydro-1H-1-benzazepin-5-yl)essigsäure-t.butylester
(1)

Zu einer Suspension aus 3.27g NaH (60%; entölt) in 35ml DMF wurden bei 0°C 22,3g (80mmol) Diethylphosphonessigsäure-t.butylester

40 (95%) zugetropft. Die Mischung wurde bis zur Bildung einer klaren Lösung gerührt und anschließend bei 0°C 12,4g (70.9 mmol) 3,4-Dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (Darstellung nach Arch. Pharm.

1991, 324, 579) in 90ml DMF zugetropft. Das Reaktionsgemisch

blieb dann ca. 3 Tage lang bei RT stehen. Zur Aufarbeitung wurde

45 die Mischung in 700 ml kalte 5% NaCl-Lösung eingegossen, der entstandene gelbe Niederschlag abgesaugt und mit H₂O nachgewaschen.

Der feuchte Rückstand wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen, mit 5%

NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Der nach dem Eindampfen verbliebene Rückstand wurde in der Wärme mit 150 ml Cyclohexan behandelt, nach Abkühlen, Absaugen und Waschen mit n-Hexan verblieben 17,5g (90,5%) weiße Kristalle; Fp.: 136-138°C.

5

Beispiel 2

(2-Oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl)essigsäure-t.butylester (2)

- Eine Suspension von 3g 10% Pd/C in 50ml Ethanol wurde vorhydriert, anschließend eine Lösung von Verbindung 1 (14.7g; 53.8mmol) in 125 ml Ethanol und 75 ml Dioxan zugegeben, und bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme unter Normalbedingungen hydriert. Nach Absaugen und Auswaschen des Katalysators mit Ethanol wurde im Vakuum eingeeengt, der ölige Rückstand in Diethylether gelöst und die beginnende Kristallisation durch Zugabe von n-Hexan vervollständigt. Nach Absaugen des Niederschlags und Nachwaschen mit n-Hexan verblieben 14,2g (96%) weiße Kristalle; Fp.: 101-103°C

20 Beispiel 3

[5-(2-t.Butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin-5-yl]essigsäure (3)

- a.) Zu einer Suspension aus 2.6g NaH (60%, entölt) in 35ml DMF wurde bei 10-20°C eine Lösung von Verbindung 2 (16.8g; 61.1mmol) in 60ml DMF zugetropft und bis zum Auftreten einer fast klaren gelblichen Lösung gerührt. Anschließend wurde Bromessigsäure-t.butylester (10g; 63,4 mmol) zugetropft und über Nacht nachgerührt. Zur -Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung in 400ml 5% kalte NaCl-Lösung eingegossen und 3x mit je 100ml eines Diethylether/n-Hexan-Gemischs extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden dann mit H₂O, 10% NaHCO₃-Lösung und NaCl-Lösung nachgewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Das verbliebene gelbliche Öl wurde ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt; FAB-MS: -348-[M-H⁺].

- b.) Rohprodukt 3a wurde in 100ml Dioxan gelöst und unter Rühren bei RT 65ml 1n NaOH zugetropft. Nach ca. 45' wurde die Reaktionsmischung mit 1n KHSO₄-Lösung auf pH 7 gestellt, das Dioxan im Vakuum weitgehend abdestilliert, der Rückstand mit H₂O verdünnt, mit 1n NaOH auf pH 9 gestellt und 3x mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wurde dann mit 1n KHSO₄-Lösung sauer gestellt, die sich abscheidende Säure mit einem Gemisch aus Diethylether/n-Hexan 4:1 extrahiert, die organische Phase mit H₂O, 1n NaOH- und NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Filtration und Eindampfen ergaben einen öligen Rückstand, der sich durch Behandlung mit Diethylether/n-Hexan 1:4 (wassergesättigt) kristallisie-

ren ließ. Absaugen, Waschen mit n-Hexan und Trocknen ergab 17.8g.
(87.5%) weiße Kristalle: Fp.: 117-119°C.

Beispiel 4

5 N-[4-(Aminomethyl)phenyl]-1H-benzimidazol-2-amin (Hydrochlorid) (4)

a.) Zu einer Lösung von 24,5g Thiocarbonyldiimidazol und 1,56 g Imidazol in 600ml CH₃CN wurden bei 0°C 20g tert-Butyl-4-aminobenzylcarbammat (89.97mmol) -gelöst in 100ml CH₃CN- zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurden 19,5g 1,2-Phenylendiamin zugesetzt und erneut 2h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingedampft, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen, 7x mit 10% Citronensäure- und 2x mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt (31,78g; brauner Schaum) wurde direkt ohne weitere Reinigung direkt umgesetzt; ESI-MS [M+H]⁺ = 339.15.

20 ¹H-NMR (360 MHz, DMSO) δ ppm: 9.5 und 9.05 (je s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.15, 6.95, 6.75, 6.60 (je m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.10 (d, 2H), 1.35 (s, 9H).

b.) Rohprodukt **4a** wurde zusammen mit 36,7g HgO (gelb) und 0.4g Schwefel in 750 ml Ethanol gelöst und 2h auf Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend zweimal über Celite filtriert und zur Trockene eingedampft; 20,7g, ESI-MS [M+H]⁺ = 339.15.

30 c.) 7g des Rohprodukts **4b** wurden in 70ml CH₂Cl₂ vorgelegt, 35ml HCl in Diethylether (ges. bei 0°C) zugesetzt und 2h bei RT nachgerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit CH₂Cl₂ nachgewaschen und getrocknet.

5.7g brauner amorpher Feststoff; ESI-MS [M+H]⁺ = 239.15
35 ¹H-NMR (360 MHz, DMSO) δ ppm: 11.6 (s breit, 1H), 8.4 (s breit, 3H), 8.25 (s breit, 1H), 7.65 und 7.55 (je d, 2H), 7.45 und 7.3 (je m, 2H), 4.19 (m, 2H).

Beispiel 5

40 N-[5-(Aminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]guanidin (Dihydrochlorid) (5)

a.) 31g (130 mmol) 2-Chloro-3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoin-dol-2-yl)propanal (Herstellung gemäß THL 39 (1998), 8085-8088) und 15.4g Amidinothioharnstoff wurden in 200ml n-Butanol 75' lang auf 110°C erhitzt, danach die Mischung eingedampft und der Rückstand mit CH₂Cl₂ und konz. NH₃ versetzt. Eindampfen der organischen Phase, Reinigung des Rückstands durch Chromatographie an

Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 0-5%) und Kristallisation aus Aceton ergaben 12.3g *N*-{5-[(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]-1,3-thiazol-2-yl}guanidin.

- 5 b.) 1g **5a** in 20ml CH_3OH wurde mit 0.81ml Hydrazinhydrat versetzt und 2h lang bei RT gerührt. Anschließend wurde die Mischung auf 0°C abgekühlt, filtriert, das Filtrat eingeeengt und mit verdünnter HCl verrührt. Dieser Vorgang wurde mehrmals wiederholt, und das auf diese Weise erhaltene Rohprodukt anschließend mit Ethanol
10 verrührt; 0.92g weiße Festkörper, ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 172.05$.

Beispiel 6

N-[4-(Aminomethyl)phenyl]-*N'*-benzylharnstoff (6)

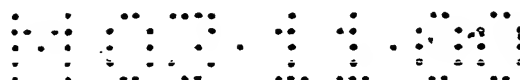
- 15 a.) 4-Aminobenzylamin (10,0 g, 81,85 mmol) in 150ml CH_2Cl_2 wurde mit Triethylamin (6,8 g, 67,12 mmol) und dann bei 0°C mit Di-*t*.Butyldicarbonat (18,6 g, 85,0 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 1 h bei 0°C und dann 2 h bei RT nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurden 150ml einer 1% wässrigen Citronensäure-Lösung zugegeben, die Pha-
20 sen getrennt und die wässrige Phase 2 mal mit CH_2Cl_2 (150 mL) nachextrahiert. Erneutes Waschen mit H_2O , Trocknen der vereinigten organische Phasen mit Na_2SO_4 und Eindampfen ergaben einen Feststoff, der mit wenig Diisopropylether ausgerührt, abgesaugt und getrocknet wurde.

25 ~~13.0g~~; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+-\text{tBu}] = 167.05$.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.04 (2H, d), 6.61 (2H, d), 4.78 (1H, s br.), 4.17 (2H, d), 3.67 (2H, s br.), 1.46 (9H, s).

- b.) Zu einer Lösung des geschützten Amins **6a** (4,0 g, 17,99 mmol)
30 und Triethylamin (1,82 g, 18,0 mmol) in 220 ml Toluol/DMF 10:1 wurde unter Eiskühlung Benzylisocyanat (2,40 g, 18,0 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Ein Teil des gebildeten Harnstoffs konnte direkt als Niederschlag abfiltriert und getrocknet werden. Das Filtrat wurde 2x mit H_2O ,
35 verdünnter Weinsäure bis pH 3 und erneut 2mal mit H_2O bis pH 5 gewaschen, die organische Phase dann getrocknet und eingedampft. Insgesamt wurden so 6.0 g erhalten; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+-\text{tBu}] = 300.15$.

- c.) Der so erhaltene Harnstoff **6b** wurde in 90ml CH_2Cl_2 vorgelegt,
40 bei 0°C TFA (2.24 g, 196.25 mmol) -gelöst in 90ml CH_2Cl_2 - zuge-
tropft. Nach 3h wurden erneut 1ml TFA zugegeben, dann über Nacht bei RT gerührt. Nach erneuter Zugabe von 1ml TFA wurden noch 5 h gerührt, dann die Mischung auf Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat (2x50 ml) extrahiert. Die Wasserphase wurde mit 2n NaOH-Lö-
45 sung basisch gestellt und mit CH_2Cl_2 (2x50 ml) extrahiert. Der unlösliche Anteil zwischen den Phasen wurde abfiltriert und getrocknet.



4g; ESI-MS $[2M+H^+] = 511.35$

1H -NMR (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.52 (1H, s), 7.39-7.07 (9H, m), 6.62 (1H, t), 4.27 (2H, d), 3.61 (2H, s).

5 Beispiel 7

[4-(1H-Benzimidazol-2-yl)phenyl]methanamin (Hydrochlorid) (7)

a.) Di(tert-butyl)-4-cyanobenzylimidodicarbonat (10g, 30,08mmol; Herstellung gemäß Synth. Comm. 28, 23, 1998, 4419ff) in 200ml Pyridin wurden mit 45ml Triethylamin versetzt und 1,5 h lang bei 0°C mit H_2S gesättigt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT stehen gelassen und anschließend eingedampft. Der so erhaltene Rückstand wurde dann mit Diethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet (8.5g).

15

b.) 6g des Thioamids 7a (16,37mmol) in 40 ml trockenem CH_2Cl_2 wurden mit 23,2g CH_3I über Nacht bei RT alkyliert und die Mischung anschließend eingedampft. Der so erhaltene Rückstand wurde in 40 ml CH_3OH aufgenommen, 1,95g 1,2-Phenylendiamin zugegeben und erneut über Nacht gerührt. Eindampfen der Reaktionsmischung und Verrühren des Feststoffs mit n-Pentan ergaben 6,9g des gewünschten Benzimidazols.

Fp.: >170°C (Zersetzung); ESI-MS: $[M+H^+] = 424.25$

25 c.) 1g der Bis-Boc-Verbindung 7b wurde in 5ml CH_2Cl_2 gelöst, bei 0°C 5ml TFA zugesetzt und 1h bei Raumtemperatur gerührt. Eindampfen der Reaktionsmischung, Versetzen mit HCl in Diethylether und Verrühren des isolierten Feststoffs mit Diethylether ergaben 0.6g des Amins als Hydrochlorid; ESI-MS: $[M+H^+] = 224.05$.

30

Beispiel 8

N^1 -(1H-Benzimidazol-2-yl)pentan-1,5-diamin (Hydrochlorid) (8)

Die Darstellung erfolgte analog zur Herstellung von Verbindung 4 ausgehend von 7g N-Boc-1,5-Diaminopentan-Hydrochlorid (29.3mmol). Nach Umsetzung analog zu 4a wurden 10.3g N-Boc 5-[(2-aminoanilino)carbothioyl]amino}pentan-1-amin erhalten; ESI-MS $[M+H^+] = 353.25$.

40 Cyclodesulfurierung und anschließende Abspaltung der Boc-Gruppe mit TFA ergab ein öliges Rohprodukt, das in CH_3OH aufgenommen und mit 250ml etherischer HCl (gesättigt bei 0°C) in das entsprechende Hydrochlorid überführt wurde. Verrühren der erhaltenen Festkörper mit einer Mischung aus CH_3OH /Methyl-t.butylether ergab 1,8g eines
45 rötlichen amorphen Feststoffs.

90

¹H-NMR (360 MHz, DMSO) δ ppm: 9.30 (t, 1H), 8.15 (s breit, 3H), 7.40 und 7.25 (je m, 2H), 3.35 (m, 2H überlagert mit H₂O-Peak), 2.80 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.45 (m, 2H).

5

Beispiel 9

N¹-(1H-Benzimidazol-2-yl)butan-1,4-diamin (Trifluoracetat) (9)

Die Darstellung erfolgte analog zur Herstellung von Verbindung 4
10 ausgehend von 9.87g N-Boc-1,4-Diaminobutan (52,3mmol). Nach Um-
setzung analog zu 4a wurden 17,08g 3g N-Boc 4-[(2-aminoani-
lino)carbothioyl]amino}butan-1-amin erhalten; ESI-MS [M+H⁺]=
338.99.

15 Nachfolgende Cyclodesulfurierung und Boc-Abspaltung mit TFA ergab
einen braunen Feststoff, der mehrmals mit n-Pentan verrührt und
dann aus einer Mischung aus CH₃OH/Methyl-t.butylether umkristalli-
siert wurde. 11 15g ESI-MS [M+H⁺]= 205.15.

¹H-NMR (360 MHz, DMSO) δ ppm: 9.20 (t, 1H), 7.80 (s breit, 3H),
20 7.35 und 7.20 (je m, 2H), 3.40 (m, 2H teilweise überlagert mit
H₂O-Peak), 2.80 (m, 2H), 1.65 (m, 4H).

Beispiel 10

trans-N-[(4-Aminocyclohexyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-amin (Dihy-
25 drochlorid) (10)

Die Herstellung erfolgte analog zu Verbindung 4 ausgehend von
5,4g tert. Butyl-4-(Aminomethyl)cyclohexylamincarbamat (WO
9603374; Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7 (1), 67). Nach Abspal-
30 tung der Boc-Gruppe wurden 3,3g weißes Dihydrochlorid erhalten;
FAB-MS [M+H⁺]: 245.

Beispiel 11

trans-N-[(4-(Aminomethyl)cyclohexyl)methyl]-1H-benzimida-
35 zol-2-amin - (Dihydrochlorid) (11)

Die Herstellung erfolgte analog zu Verbindung 4 ausgehend von 10g
Benzyl-{4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclohexyl}methylcarbamat
(EP 669317) durch Abspaltung der Boc-Gruppe mit 4n HCl in Dioxan,
40 Aufbau des Benzimidazols und nachfolgender Hydrogenolyse. Es wur-
den 3,6g weißes Dihydrochlorid isoliert; FAB-MS [M+H⁺]: 245.

Beispiel 12

[6-(1H-Benzimidazol-2-yl)pyridin-3-yl]methanamin (Trifluoracetat)
45 (12)

a.) Die Herstellung erfolgte analog zu 7 ausgehend von tert-Bu-
tyl-(6-cyanopyridin-3-yl)methylcarbamat (6,0g, 25,72 mmol); Kri-

stallisation des Rohprodukts aus Ethanol ergab 5,15g; ESI-MS [M+H⁺] = 325.

- b.) 0,55g des Boc-geschützten Amins 12a in 10ml CH₂Cl₂ wurden mit 5 ml TFA versetzt und 2h bei RT gerührt. Eindampfen der Reaktionsmischung ergab 0,95g eines weißen Feststoffs; ESI-MS [M+H⁺]: 225,25.

Beispiel 13

- 10 N-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-pyridinamin (13) tert-Butyl-4-aminobenzylcarbamat (2g; 9mmol) wurden mit 8,74g 2-Fluorpyridin 32h lang auf Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingedampft und der erhaltene Rückstand mit n-Pentan verrührt (1,9 g). Die Spaltung der Boc-Gruppe erfolgte mit TFA, das erhaltene Rohprodukt wurde als Hydrochlorid aus Diethylether gefällt und anschließend mit NH₃ in die freie Base überführt (0.8g); ESI-MS [M+H⁺]: 200.25.

I.B Verbindungen der Formel I bzw. I'

20

Beispiel I:

[1-(2-([2-([Amino(imino)methyl]amino)-1,3-thiazol-5-yl)methyl]amino)-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]essigsäure-t.butylester

25

Zu 1,5g (4,65mmol) [5-(2-t.Butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin-5-yl]essigsäure (3) und 1.22g (4.8mmol) N-[5-(Aminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]guanidin-dihydrochlorid (5) in 20ml DMF wurden bei 0°C 1.1g N-Methylmorpholin zugetropft, und

- 30 anschließend über 35' lang 1.55g (4.7mmol) TOTU (O-[(Ethoxycarbonyl)cyanomethylenamino]-N,N,N',N'-tetrafluoroborat) portionsweise eingetragen. Die gelbe Reaktionslösung wurde 1h lang bei 0°C nachgerührt und anschließend im Vakuum weitgehend eingedampft. Der Rückstand wurde dann mehrmals mit H₂O digeriert, in einer Mischung aus 120ml Ethylacetat und 40ml Diethylether aufgenommen, mit 10% K₂CO₃- und NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt, wobei das Rohprodukt durchkristallisierte. Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₃ 42:8:0.1) und Kristallisation aus Ethylacetat/n-Hexan ergaben 1,45g (65%) weiße
- 40 Kristalle.

Fp.: 190-193°C (Zers.); FAB-MS [M+H⁺]: 487.

Beispiel II:

[1-(2-([2-([Amino(imino)methyl]amino)-1,3-thiazol-5-yl)methyl]amino)-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]essigsäure

5

1,2g des t-Butylesters aus Beispiel I wurden in 70 ml CH₂Cl₂ suspendiert, mit 45ml 4n HCl in Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wurde eingedampft, der Rückstand mehrmals mit CH₂Cl₂ digeriert und anschließend getrocknet. Auf diese Weise wurden 1.07g eines leicht gelblichen amorphen Pulvers isoliert; FAB-MS [M-H⁺]: 432.

Beispiel III:

[1-(2-([4-(1H-Benzimidazol-2-ylamino)benzyl]amino)-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]essigsäure

15

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel I durch Umsetzung von [5-(2-t-Butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin-5-yl]essigsäure (3) mit N-[4-(Aminomethyl)phenyl]-1H-benzimidazol-2-amin-hydrochlorid (4) und nachfolgender Spaltung der t-Butylgruppe analog Beispiel II. Es wurde ein leicht gelblicher amorpher Rückstand erhalten, FAB-MS [M-H⁺]: 554.

20

Beispiel IV:

[1-(2-([2-([Amino(imino)methyl]amino)-1,3-thiazol-5-yl)methyl]amino)-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1-benzazepin-5-yl]essigsäure-t-butylester

25

Analog zur Herstellung von Verbindung 3a wurden 0.9g (3.3mmol) (2-Oxo-2,3-dihydro-1H-1-benzazepin-5-yl)essigsäure-t-butylester (1) mit Bromessigsäuremethylester alkyliert (FAB-MS [M-H⁺]: 346) und dann analog zu 3b verseift (0.44g; FAB-MS [M-H⁺]: 332). Kupplung von 0.57g (1.72mmol) [5-(2-t-Butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1-benzazepin-5-yl]essigsäure mit N-[5-(Aminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]guanidin-dihydrochlorid (5) analog Beispiel I ergab die Titelverbindung als leicht gelbliches Pulver; FAB-MS [M-H⁺]: 485.

35

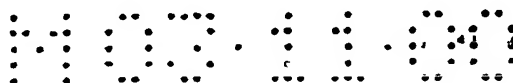
Beispiel V:

[1-(2-([2-([Amino(imino)methyl]amino)-1,3-thiazol-5-yl)methyl]amino)-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1-benzazepin-5-yl]essigsäure

40

Die Abspaltung des t-Butylesters erfolgte analog zu Beispiel II und ergab 0.42g der Titelverbindung als leicht gelbliches Pulver; FAB-MS [M-H⁺]: 429.

45



Beispiel VI:

(1-(2-([4-((Benzylamino)carbonyl)amino)benzyl)amino)-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]essigsäure

- 5 Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel I durch Umsetzung von [5-(2-t.Butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin-5-yl]essigsäure (3) mit N-[4-(Aminomethyl)phenyl]-N'-benzylharnstoff (6) und nachfolgender Spaltung der t. Butylgruppe analog Beispiel II. Reinigung des Rohprodukts durch Elution über eine Kieselgel-Kartusche (Fa. Chromasorb; CH₂Cl₂/CH₃OH 0-20%) ergab 10 27mg als amorphen Feststoff; ESI-MS [M+H⁺]: 515.2; [M+K⁺]: 553.2.

Beispiel VII:

- [1-(2-([4-(1H-Benzimidazol-2-yl)benzyl)amino)-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]essigsäure 15

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel I durch Umsetzung von [5-(2-t.Butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin-5-yl]essigsäure (3) mit [4-(1H-Benzimidazol-2-yl)phenyl]methanamin (7) und nachfolgender Spaltung der t. Butylgruppe analog Beispiel II. Reinigung des Rohprodukts durch Elution über eine Kieselgel-Kartusche (Fa. Chromasorb; CH₂Cl₂/CH₃OH 0-20%) ergab 9mg als amorphen Feststoff; ESI-MS [M+H⁺]: 485.2.

25 Beispiel VIII:

[1-(2-([4-(1H-Benzimidazol-2-ylamino)butyl)amino)-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]essigsäure

- Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel I durch Umsetzung von 30 [5-(2-t.Butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin-5-yl]essigsäure (3) mit N¹-(1H-Benzimidazol-2-yl)butan-1,4-diamin (Trifluoracetat) (9) und nachfolgender Spaltung der t. Butylgruppe analog Beispiel II. Nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/50% Essigsäure 35 säure 42:8:0.7) wurden 0.5g als schwach gelbliches amorphes Pulver isoliert; FAB-MS [M-H⁺]: 464.

Beispiel IX:

- [1-(2-([5-(1H-Benzimidazol-2-ylamino)pentyl]amino)-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]essigsäure 40

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel I durch Umsetzung von [5-(2-t.Butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin-5-yl]essigsäure (3) mit N¹-(1H-Benzimidazol-2-yl)pentan-1,5-diamin (Hydrochlorid) (8) und nachfolgender Spaltung der t. Butylgruppe analog Beispiel II. Nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/50% Essigsäure 45

42:8:0.7) wurden 0.48g als schwach gelbliches amorphes Pulver isoliert; FAB-MS [M-H⁺]: 478.

Beispiel X

- 5 (1-[2-((4-((1H-Benzimidazol-2-ylamino)methyl)cyclohexyl)amino)-2-oxoethyl]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl)essigsäure

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel I durch Umsetzung von
 10 [5-(2-t.Butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin-5-yl]essigsäure (3) mit trans-N-[(4-Aminocyclohexyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-amin (Dihydrochlorid) (10) und nachfolgender Spaltung der t-Butylgruppe analog zu Beispiel II. Nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel wurden 0,7g schwach
 15 gelbliches amorphes Pulver isoliert; FAB-MS [M+H⁺]: 504.

Beispiel XI:

- (1-[2-((4-((1H-Benzimidazol-2-ylamino)cyclohexyl)methyl)amino)-2-oxoethyl]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl)essigsäure
 20

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel I durch Umsetzung von
 [5-(2-t.Butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin-5-yl]essigsäure (3) mit trans-N-[(4-(Aminomethyl)cyclohexyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-amin (Dihydrochlorid) (11) und
 25 nachfolgender Spaltung der der t-Butylgruppe analog zu Beispiel II. Nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel wurden 0.5g schwach gelbliches amorphes isoliert; FAB-MS [M+H⁺]: 504.

30 Beispiel XII:

[2-Oxo-1-(2-oxo-2-((4-(pyridin-2-ylamino)benzyl)amino)ethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]essigsäure

35 Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel I durch Umsetzung von [5-(2-t.Butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin-5-yl]essigsäure (3) mit N-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-pyridinamin (13) und nachfolgender Spaltung der t-Butylgruppe analog zu Beispiel II (14 mg); ESI-MS [M+H⁺]: 459.15.

40

Beispiel XIII:

(1-[2-((6-(1H-Benzimidazol-2-yl)pyridin-3-yl)methyl)amino)-2-oxoethyl]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl)essigsäure (Bishydrochlorid)

45

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel I durch Umsetzung von [5-(2-t.Butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin-5-yl]essigsäure (3) [6-(1H-Benzimidazol-2-yl)pyridin-3-yl]methanamin (Trifluoracetat) (12) und nachfolgender Spaltung der 5 der t-Butylgruppe analog zu Beispiel II. (13mg); ESI-MS [M+H⁺]:484.15.

II. Biologische Beispiele

10 Beispiel 1

Integrin $\alpha_v\beta_3$ -Assay

Zur Identifizierung und Bewertung von Integrin- $\alpha_v\beta_3$ -Liganden wurde ein Testsystem verwendet, das auf einer Konkurrenz zwischen dem natürlichen Integrin $\alpha_v\beta_3$ -Liganden Vitronectin und der Testsubstanz um die Bindung an Festphasen-gebundenes Integrin- $\alpha_v\beta_3$ basiert.

Durchführung

20

- Microtiterplatten beschichten mit 250 ng/ml Integrin- $\alpha_v\beta_3$ in 0,05 M NaHCO₃ pH 9,2; 0,1 ml/well;

- Absättigen mit 1 % Milchpulver/Assaypuffer; 0,3 ml/well;

25 0,5 h/RT

- 3x Waschen mit 0,05 % Tween 20/Assaypuffer

30 - Testsubstanz in 0,1 % Milchpulver/Assaypuffer, 50 μ l/well + 0 μ g/ml bzw. 2 μ g/ml human Vitronectin (Boehringer Ingelheim T007) in 0,1 % Milchpulver/Assaypuffer, 50 μ l/well; 1 h/RT

- 3x Waschen mit 0,05 % Tween 20/Assaypuffer

35 - 1 μ g/ml anti human Vitronectin Antikörper gekoppelt an Peroxidase (Kordia SAVN-APHRP) in 0,1 % Milchpulver/Assaypuffer; 0,1 ml/well; 1 h/RT

- 3x Waschen mit 0,05 % Tween 20/Assaypuffer

40

- 0,1 ml/well Peroxidasesubstrat

- Reaktion stoppen mit 0,1 ml/well 2 M H₂SO₄

45 - Messung der Absorption bei 450 nm

Integrin- $\alpha_v\beta_3$: Human-Placenta wird mit Nönidet Solubifisiert und Integrin- $\alpha_v\beta_3$ an einer GRGDSPK-Matrix affinitätsgereinigt (Elution mit EDTA). Verunreinigungen durch Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ und humanes Serumalbumin sowie das Detergens und EDTA werden durch Anionen-
5 austauschchromatographie entfernt.

Assaypuffer: 50 mM Tris pH 7,5; 100 mM NaCl; 1 mM CaCl_2 ; 1 mM MgCl_2 ; 10 μM MnCl_2

Peroxidasesubstrat: 0,1 ml TMB-Lösung (42 mM TMB in DMSO) und
10 10 ml Substratpuffer (0,1 M Na-Acetat pH 4,9) mischen, dann
Zusatz von 14,7 μl 3 % H_2O_2 .

In dem Assay werden verschiedene Verdünnungen der Testsubstanzen eingesetzt und die IC_{50} -Werte bestimmt (Konzentration des Ligan-
15 den, bei der 50 % des Liganden verdrängt werden). Dabei zeigten die Verbindung aus Beispiel VII das beste Ergebnis.

Beispiel 2

Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Assay

20

Der Assay basiert auf einer Kompetition zwischen dem natürlichen Integrin- $\alpha_{IIb}\beta_3$ Liganden Fibrinogen und der Testsubstanz um Bindung an Integrin- $\alpha_{IIb}\beta_3$.

25 Durchführung

- Microtiterplatten beschichten mit 10 $\mu\text{g/ml}$ Fibrinogen (Calbiochem 341578) in 0,05 M NaHCO_3 pH 9,2; 0,1 ml/well;

30 - Absättigen mit 1 % BSA/PBS; 0,3 ml/well; 30 min/RT

- 3x Waschen mit 0,05 % Tween 20/PBS

- Testsubstanz in 0,1 % BSA/PBS; 50 μl /well +

35 - 200 $\mu\text{g/ml}$ Integrin- $\alpha_{IIb}\beta_3$ (Kordia) in 0,1 % BSA/PBS; 50 μl /well;
2 bis 4 h/RT

- 3x Waschen wie oben

40 - biotinylierter anti Integrin- $\alpha_{IIb}\beta_3$ Antikörper (Dianova CBL 130 B); 1:1000 in 0,1 % BSA/PBS; 0,1 ml/well; 2 bis 4 h/RT

- 3x Waschen wie oben

- Streptavidin-Peroxidase Komplex (B.M. 1089153) 1:10000 in 0,1 %
45 BSA/PBS; 0,1 ml/well; 30 min/RT

- 3x Waschen wie oben
- 0,1 ml/well Peroxidasesubstrat
- 5 - Reaktion stoppen mit 0,1 ml/well 2 M H_2SO_4
- Messung der Absorption bei 450 nm

Peroxidasesubstrat: 0,1 ml TMB-Lösung (42 mM TMB in DMSO) und
 10 10 ml Substratpuffer (0,1 M Na-acetat pH 4,9) mischen, dann
 Zusatz von 14,7 μ l 3 % H_2O_2

- In dem Assay werden verschiedene Verdünnungen der Testsubstanzen eingesetzt und die IC_{50} -Werte bestimmt (Konzentration des
- 15 Antagonisten, bei der 50 % des Liganden verdrängt werden).
 Durch Vergleich der IC_{50} -Werte im Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ - und Integrin
 $\alpha_v\beta_3$ -Assay kann die Selektivität der Substanzen bestimmt werden.

Beispiel 3

20 CAM-Assay

- Der CAM (Chorioallantoicinmembran) Assay dient als allgemein anerkanntes Modell zur Beurteilung der in vivo Aktivität von Integrin $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten. Er beruht auf der Inhibition von Angiogenese
- 25 und Neovaskularisation von Tumorgewebe (Am. J. Pathol. 1975, 79, 597-618; Cancer Res. 1980, 40, 2300-2309; Nature 1987, 329, 630).
 Die Durchführung erfolgt analog zum Stand der Technik. Das Wachstum der Hühnerembryo-Blutgefäße und des transplantierten Tumorgewebes ist gut zu verfolgen und zu bewerten.

30

Beispiel 4

Kaninchenaugen-Assay

- In diesem in vivo Modell kann analog zu Beispiel 3 die Inhibition
- 35 der Angiogenese und Neovaskularisation in Gegenwart von Integrin $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten verfolgt und bewertet werden. Das Modell ist allgemein anerkannt und beruht auf dem Wachstum der Kaninchenblutgefäße ausgehend vom Rand in die Cornea des Auges (Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994, 91, 4082-4085; Science 1976, 193, 70-72). Die Durchführung erfolgt analog zum Stand der Technik.
- 40

NO 3.11.00

Liganden von Integrinrezeptoren

Zusammenfassung

5

Die Erfindung betrifft die Verwendung von cyclischen Verbindungen als Liganden von Integrinrezeptoren, insbesondere als Liganden des $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptors, die neuen Verbindungen selbst, deren Verwendung, sowie Arzneimittelzubereitungen, enthaltend diese

10 Verbindungen.

15

20

25

30

35

40

45

1. The first part of the report is a general introduction to the subject.
